

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. H. W. Altmann

DER EINFLUSS VON DURSTEN UND VERSTÄRKTER
FLÜSSIGKEITSBELASTUNG AUF DIE ZELLNEKROSEN
(FORM UND HÄUFIGKEIT)
NACH TEMPORÄRER ISCHÄMIE DER RATTENNIERE

Inaugural - Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Charles Moehs
aus Yonkers, N.Y.

Würzburg 1965

Aus dem Pathologischen Institut der Universität Würzburg

Direktor: Prof. Dr. med. H. W. Altmann

DER EINFLUSS VON DURSTEN UND VERSTÄRKTER
FLÜSSIGKEITSBELASTUNG AUF DIE ZELLNEKROSEN
(FORM UND HÄUFIGKEIT)
NACH TEMPORÄRER ISCHÄMIE DER RATTENNIERE

Inaugural - Dissertation

verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der Medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Charles Moehs
aus Yonkers, N. Y.

Würzburg 1965

Referent: Professor Dr. H. Cain

Korreferent: Professor Dr. H.W. Altmann

Tag der Promotion:

11. 5. 66

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	1
II. Methodik	2
A. Tiermaterial	2
B. Versuchsanordnung	2
1. Zur Ischaemie	2
2. Die verschiedenen Maßnahmen vor der Ischaemie	3
a) Flüssigkeitsentzug	4
b) Übermäßige Zufuhr von Flüssigkeit	4
c) Hypertonische NaCl-Lösung	5
d) Hypotonische Lösung	5
e) Esidrix und Phlorizin	6
f) Vasopressin	6
III. Resultate	6
A. Urinausscheidung	6
B. Histologische Befunde	20
1. Kontrolltiere	20
2. Ischaemietiere	21
IV. Besprechung der Ergebnisse	27
a) Durstversuche	27
b) Belastung mit Flüssigkeit	31
V. Zusammenfassung	37
Literaturverzeichnis	I-V

MEINEN ELTERN IN DANKBARKEIT



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153518_0171

I. EINLEITUNG

Schon seit langem ist bekannt, daß Ausmaß und Eigenart eines Nierenschadens nach temporärer Ischaemie im Tierversuch sehr unterschiedlich sein können. Unterschiede können einmal die Empfindlichkeit der Nieren überhaupt betreffen. Sie äußern sich in herdförmig auftretenden Zellveränderungen, die nicht nur von Nephron zu Nephron wechseln, sondern sogar in ein- und demselben Tubulusquerschnitt stark differieren, oft so sehr, daß unmittelbar neben nekrotischen Epithelien nur gering oder garnicht affizierte Zellen zu sehen sind. Zum anderen gibt es Unterschiede in der cytologischen und karyologischen Ausdrucksform tödlich getroffener Zellen insofern, als manche Elemente eine gleichartige Noxe mit einer Strukturverdichtung und Koagulation, andere dagegen mit einer Strukturauflockerung und Kolliquation beantworten. Schließlich gibt es Unterschiede in der Schnelligkeit des zellulären Absterbeprozesses, nämlich einen überstürzt erfolgenden, gleichsam "akuten Zelltod" und andererseits einen erst nach längerer Insuffizienzphase eintretenden "protrahierten Zelltod".

CAIN und FAZEKAS vermuten, daß derart differierende Tubulusepithelschädigungen u. a. etwas zu tun haben mit dem jeweiligen aktuellen Funktions- und Aktivitätszustand sowie der damit zusammenhängenden Stoffwechsel- und Milieusituation der Zellen im Augenblick einer Alteration. Sie vertreten zudem die Ansicht, daß bei einer energetischen Insuffizienz die gewundenen Hauptstücke der Rinde grundsätzlich mehr zum intrazellulären Flüssigkeitsstau und, im Falle ihres Untergangs, zur Cyto-lyse neigen, während die distalen Hauptstücke eher zur Seite der Strukturverdichtung und der Koagulationsnekrose tendieren.

Daher interessiert uns in der vorliegenden Studie besonders die Frage, ob überhaupt und gegebenenfalls wie weit experimentell verursachte Änderungen im Funktions-, besonders im Belastungszustand der Tubulus-

epithelien sowie damit zusammenhängende Änderungen der osmotischen Situation und der ionalen Zusammensetzung des intra- und extrazellulären Milieus (Harnkanälcheninhalt!) die gestaltlichen Erscheinungsformen der Nekrose nach temporärer Nierenischaemie (Cytolyse oder Koagulationsnekrose) zu beeinflussen oder gar entscheidend zu bestimmen vermögen.

II. METHODIK

A. TIERMATERIAL

Für die Experimente wurden Albinoratten weiblichen und männlichen Geschlechts, deren Gewicht zwischen 170 und 380 g lag, verwendet. Ausgewertet wurden die Ergebnisse von über 60 Ratten. Dabei dienten einige als Kontrolltiere.

B. VERSUCHSANORDNUNG

1. Zur Ischämie

Bei den Versuchstieren wurde eine einstündige doppelseitige Nierenstielabklemmung vorgenommen, um auf diese Weise eine der akuten oligämischen Nephropathie (ALTMANN) des Menschen vergleichbare Störung des zellulären Energiestoffwechsels und der Ausscheidungsfunktion der Rattenniere zu bewirken. In Äther- oder Nembutalnarkose wurde die Bauchhöhle durch zwei pararektale Schnitte eröffnet. Die Nieren wurden freigelegt. Dann wurde zunächst die linke Niere vorsichtig dekapsuliert, um Anastomosen von den Kapselgefäßen auszuschließen, und anschließend der gesamte Nierenstiel mittels kleiner Arterienklemmen, deren Spitzen mit Fahrradventilgummi versehen waren, abgeklemmt. Danach wurde die rechte Niere in gleicher Weise behandelt. Bei guter Operationstechnik betrug die Zeitdifferenz zwischen der Abklemmung der beiden Nieren

etwa 15 sec. Die Bauchschnitte wurden mit Arterienklemmen - ohne Gummi - einmal durch Fassen der Muskelschicht und einmal durch Fassen der Hautschicht temporär wieder verschlossen. Nach genau einer Stunde wurden die Klemmen abgenommen. Wir haben die Nieren solange beobachtet, bis wir den Eindruck einer einheitlichen Wiederdurchblutung gewonnen hatten. Dann wurden die Wunden zweifach vernäht. Alle Tiere haben die Operation gut vertragen. Sie waren schon nach kurzer Zeit (5 - 15 Min.) wieder verhältnismäßig munter. Nach verschiedenen langen Beobachtungszeiten (Tabellen) wurden die Tiere durch Nackenschlag getötet, die Nieren schnell entfernt, in 2 - 3 mm dicke Scheiben geschnitten und in 10 %-iger frischer Formalinlösung fixiert. Färbung nach H.E., Goldner, Pearse, PAS und van Gieson.

Da bei der Äthernarkose manchmal Schwierigkeiten auftraten ⁺⁾ , wurden in jeder Versuchsreihe zum Vergleich etwa die Hälfte der Tiere mit Nembutal (Abbott Labs.) anästhesiert (3,5 mg/100 g Tiergewicht in 1 %-igem Äthanol gelöst). 0,5 ccm der Lösung enthielten bereits 3,5 mg Nembutal. Nach der i.p. Injektion waren die Tiere schon innerhalb 30 sec. soweit narkotisiert, daß mit der Operation begonnen werden konnte. In ganz vereinzeltten Fällen wurden während der Operation ein oder zwei Zehntel ml der Lösung nachgespritzt. Die überwiegende Anzahl der Tiere brauchte jedoch keine Zwischennarkose.

2. Die verschiedenen Maßnahmen vor der Ischaemie

Um den Stoffwechsel und den Funktionszustand der Nieren schon längere Zeit vor der temporären Durchblutungssperre zu variieren, wählten wir

+) Wenn bei einem Versuchstier während der Äthernarkose die Atmung aussetzte, was sehr leicht vorkommt, wurde folgendes Hilfsmittel angewandt: Die Narkose wurde sofort abgesetzt. Danach wurde ein langer Gummischlauch mit einem Durchmesser von etwa 1 cm auf die Schnauze der Ratte gesetzt. Bläst man in diesen rhythmisch hinein, während man gleichzeitig auf die Brust der Ratte drückt, wird praktisch der Effekt einer künstlichen Mund-zu-Mund-Beatmung erzielt. Die Ratte erholt sich in kurzer Zeit.

jeweils gruppenweise folgende Vorbehandlungen:

- a) Einschränkung und völliger Entzug der Trinkflüssigkeit.
- b) Übermäßige Zufuhr von physiologischer NaCl-Lösung (i.p.).
- c) i.p. Applikation einer hypertonischen NaCl-Lösung (3,5 %-ig).
- d) Injektionen von hypotonischer NaCl-Lösung (0,5 %-ig) und von 1,25 %-iger Glucoselösung.
- e) Steigerung der Diurese mittels Esidrix und Phlorizin.
- f) Behandlungen mit Vasopressin.

Die Gruppen b - e erhielten außerdem Leitungswasser zu trinken.

Alle Tiere wurden in Stoffwechselkäfigen gehalten. Daher ist uns außer der Trinkmenge auch der jeweilige Tagesurin genau bekannt.

zu a) Flüssigkeitsentzug

Für die Durstversuche wurden insgesamt 23 Tiere verwendet. 3 Tiere bekamen jeweils in 24 Stunden 5 ccm Leitungswasser zu trinken. Nach 72 Std. wurde die Nierenischaemie durchgeführt. Die postischaemische Überlebenszeit betrug wenige Minuten bis 24 Std. 3 andere Tiere erhielten 12 Std. vor der Ischaemie kein Wasser zu trinken. 6 Tiere mußten vor der Ischaemie 48 Std. dursten, weitere 6 Ratten dursteten 72 Std. Nach der Operation wurden bei anhaltendem Dursten Beobachtungszeiten von wenigen Minuten bis zu 24 Std. eingehalten. 3 Kontrolltiere mußten bei normaler Trockenkost (Altromin R) 168 Std., 72 Std. und 48 Std. dursten. Sie wurden ohne Ischaemie durch Nackenschlag getötet.

zu b) Übermäßige Zufuhr von Flüssigkeit

In dieser Versuchsreihe erhielten 8 Tiere außer freier Trinkmenge und Trockenkost physiologische Kochsalzlösung i.p. gespritzt. 4 Tiere bekamen 10 ccm Lösung jeweils in 24 Std., beginnend 3 Tage vor der

Ischaemie. Bei 3 Tieren betrug die Überlebenszeit 3, 8 bzw. 12 Std. 1 Tier wurde ohne Ischaemie getötet, um vergleichsweise evtl. Auswirkungen allein schon durch die Spritze, vor allem aber durch die Flüssigkeitsübersättigung beurteilen zu können. 4 andere Tiere erhielten 12 Std. vor der Ischaemie 60 ccm Lösung, und zwar stündlich eine Einzeldosis von 5 ccm. Anschließend wurde in der üblichen Weise die Ischaemie gesetzt. Nach 3, 6, 8 und 12 Std. wurden die Tiere getötet.

Mit dem Gedanken, die Nierentätigkeit noch auf andere Weise beeinflussen zu können, wurde auf drei verschiedene Arten eine osmotische bzw. Wasser-Diurese herbeigeführt.

zu c) Hypertonische NaCl-Lösung

11 Tiere erhielten im ganzen 30 ccm einer 3,5 %-igen NaCl-Lösung i. p. injiziert, und zwar in 6 Einzeldosen und gleichmäßigen Zeitabständen innerhalb von 72 Std. Ein Tier ohne Ischaemie diente zur Kontrolle. Die anderen Ratten wurden, wie anfangs beschrieben, operiert. Nach der Ischaemie hielten wir folgende Beobachtungszeiten ein: 10 min., 1, 2 1/2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 und 24 Std.

zu d) Hypotonische Lösung

Während ein Tier zur Kontrolle diente, wurde 4 Tieren 30 ccm einer 0,5 %-igen NaCl-Lösung i. p. injiziert. Die Lösung wurde wieder in 6 Einzeldosen, über 72 Std. verteilt, gegeben. Bei 3 Tieren wurde dann eine temporäre Nierenischaemie durchgeführt. Die Überlebenszeit betrug 8, 12 und 24 Std.

In ganz ähnlicher Weise erhielten 3 andere Ratten außer beliebig viel Leitungswasser zum Trinken und Trockenkost 60 ccm einer 1,25 %-igen Glucoselösung in 6 Einzelgaben innerhalb von 72 Std. Nach der Ischaemie wurden die Tiere nach Beobachtungszeiten von 8, 12 und 24 Std. getötet.

zu e) Esidrix und Phlorizin

Um eine echte Diurese zu erzeugen, ohne die Versuchstiere mit Flüssigkeit zu belasten, bekamen 4 Tiere je 25 mg Esidrix i.p. in 4 Dosen (über 48 Std. verteilt) injiziert, dazu eine einmalige Gabe von 55 mg Phlorizin pro 200 g K.-Gewicht. Und zwar wurde die erste Dosis Esidrix am Anfang des Versuchs gegeben, die 2. nach 24 Std., die 3. nach 36 Std. Die letzte Dosis Esidrix wurde zusammen mit dem Phlorizin nach 48 Std. injiziert. Eine Stunde später erfolgte die temporäre Ischaemie. Die Überlebenszeiten dieser Versuchsgruppe betrugen 4, 6, 8 und 12 Std.

zu f) Vasopressin

In einem letzten Versuch wurde, um eventuelle Auswirkungen einer verstärkten Rückresorption auf die nähere Form der entstehenden Nekrosen zu sehen, 4 Tieren Vasopressin injiziert (0,1 IE i.p.), und zwar dreimal innerhalb von 2 Tagen (zu Beginn des Versuches, nach 24 Std. und nach 48 Std.). Nach der letzten Gabe wurde die temporäre Ischaemie abgeschlossen. Danach wurden die Tiere 4, 6, 8 und 12 Std. beobachtet.

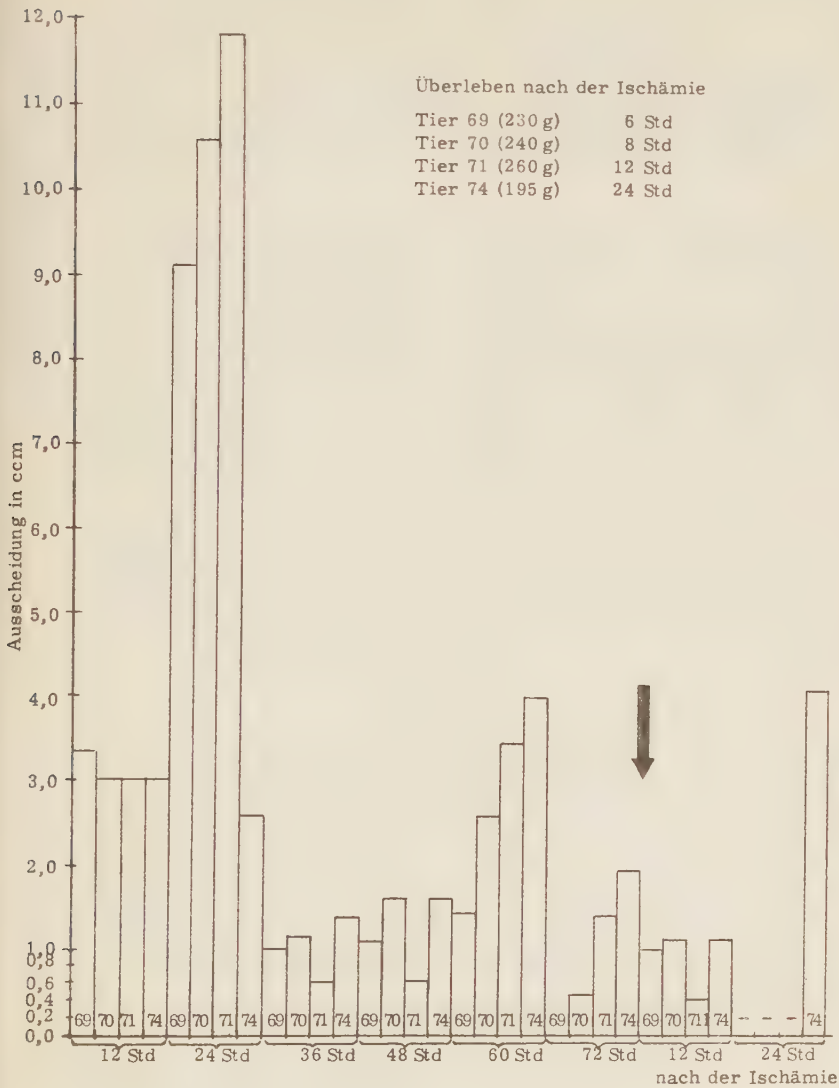
III. RESULTATE

A. URINAUSSCHIEDUNG

Auf den folgenden Seiten sind die Ergebnisse der Urinausscheidung in Tabellenform zusammengefaßt. Die Werte wurden alle 12 Std. ermittelt. Es fällt auf, daß die Tiere mit beliebiger Trinkmenge (Tab. 1) am Anfang des Versuches konstant mehr Urin ausscheiden als am Ende. Diese Feststellung stimmt mit Beobachtungen von JESCHKE überein, der Tiere längere Zeit in Stoffwechselkäfigen gehalten hat. Sie muß als eine Art Anpassungsphänomen an die geänderten Milieubedingungen gewertet werden.

Tabelle 1:

Tiere ohne Flüssigkeitseinschränkung



Es ist deutlich zu sehen, daß bei den Dursttieren (Tab. 2-7) die Harnausscheidung stark zurückgeht. Umgekehrt ist sie nach verstärkter Flüssigkeitsbelastung beträchtlich vermehrt (Tab. 8-11), wobei die Ausscheidung proportional der Belastung ist. Bei den Tieren, die zusätzlich phys. Kochsalzlösung erhielten, nahm die Ausscheidung allerdings trotz gleichbleibender Zufuhrmenge gegen Ende des Versuches wieder etwas ab.

Gaben von hypotonischer Kochsalz- bzw. Glucoselösung hatten jedesmal eine osmotische bzw. Wasserdurese zur Folge (Tab. 12 u. 13). In diesen Fällen zeigte sich bei 12-stündigen Kontrollen der beliebig gewährten Trinkmenge, daß kompensatorisch eine vermehrte Aufnahme von Trinkwasser erfolgt war.

Auch bei Tieren, die Esidrix und Phlorizin erhalten hatten, war der diuretische Effekt eklatant (Tab. 14), besonders nach der zweiten Gabe von Esidrix. Die 1. Applikation von Vasopressin wurde von den Tieren mit einer gewissen Einschränkung der Urinausscheidung beantwortet (Tab. 15). Dagegen scheinen die späteren Gaben weniger wirksam gewesen zu sein. Man muß sich fragen, ob etwa eine Gewöhnung der Tiere an die Substanz eingetreten ist.

Nach der Ischaemie waren die meisten Tiere oligurisch und anurisch. Nur manchmal ließ sich diese Phase durch die Belastung mit Flüssigkeit durchbrechen. Meist blieb die Ausscheidung aber doch gering. Interessanterweise haben die mit Vasopressin behandelten Tiere 8 und 12 Std. nach der Ischaemie vermehrt Flüssigkeit ausgeschieden (Tab. 15). Hier war das Vasopressin jetzt wohl nicht mehr wirksam, so daß die Tiere die zurückgehaltene Flüssigkeit eliminieren konnten. Dazu paßt auch das histologische Bild.

Tabelle 2

Die Tiere bekamen jeweils in 24 Stunden 5 ccm Leitungswasser zu trinken

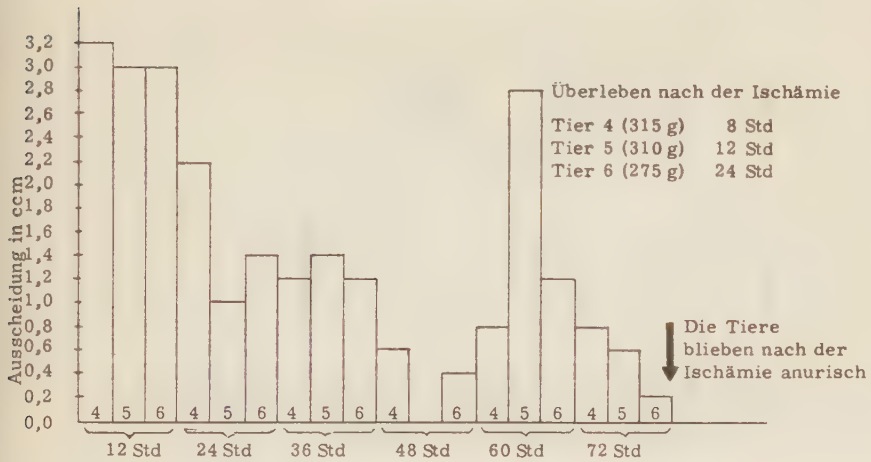


Tabelle 3

Die Tiere dursteten 12 Std vor der Ischämie

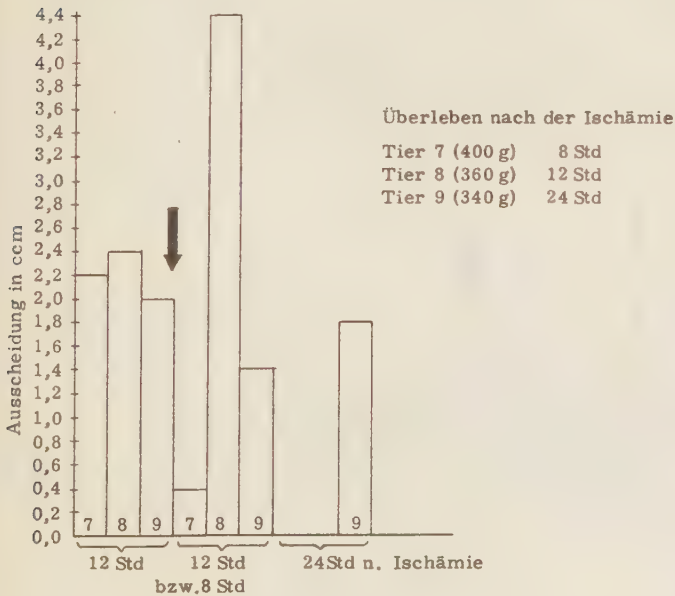


Tabelle 4

48 Std vor der Ischämie (Durstbeginn)

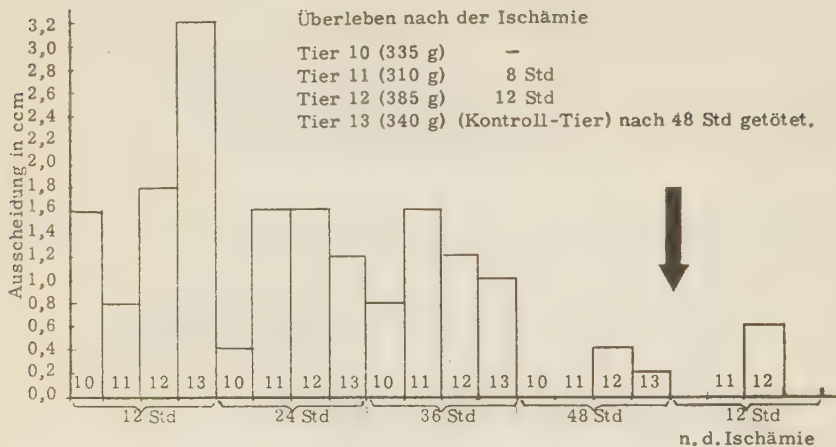


Tabelle 5

Durstbeginn 48 Std vor der Nierenischämie

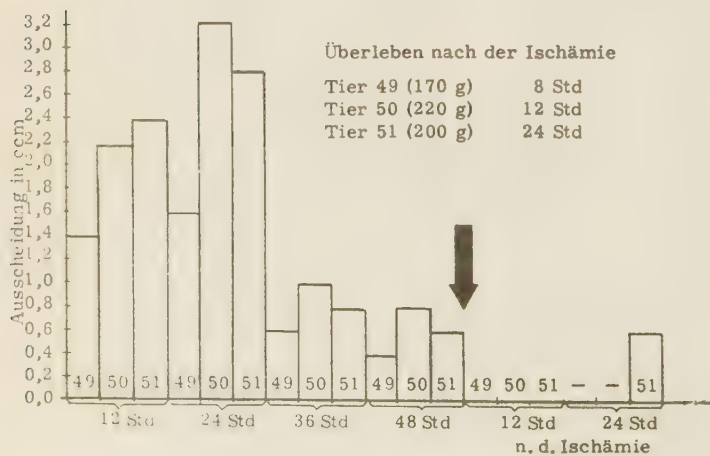


Tabelle 6

Dursttiere, Beginn des Flüssigkeitsenzuges 72 Std vor der Ischämie

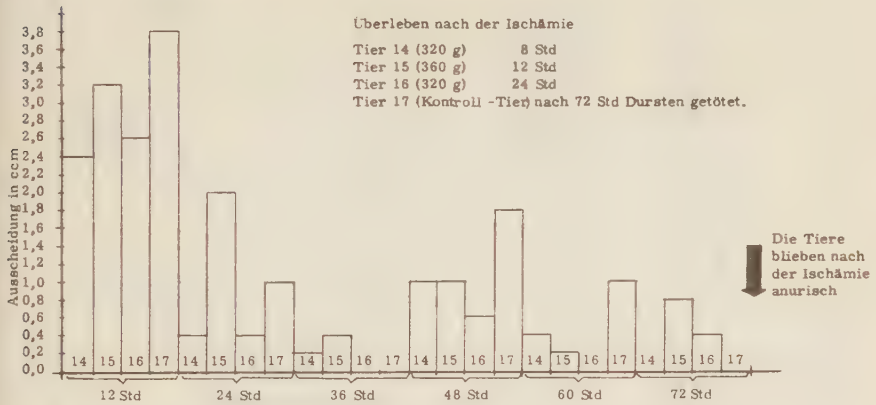


Tabelle 7

Dursttiere, kein Trinkwasser ab 72 Std vor der Nierenischämie

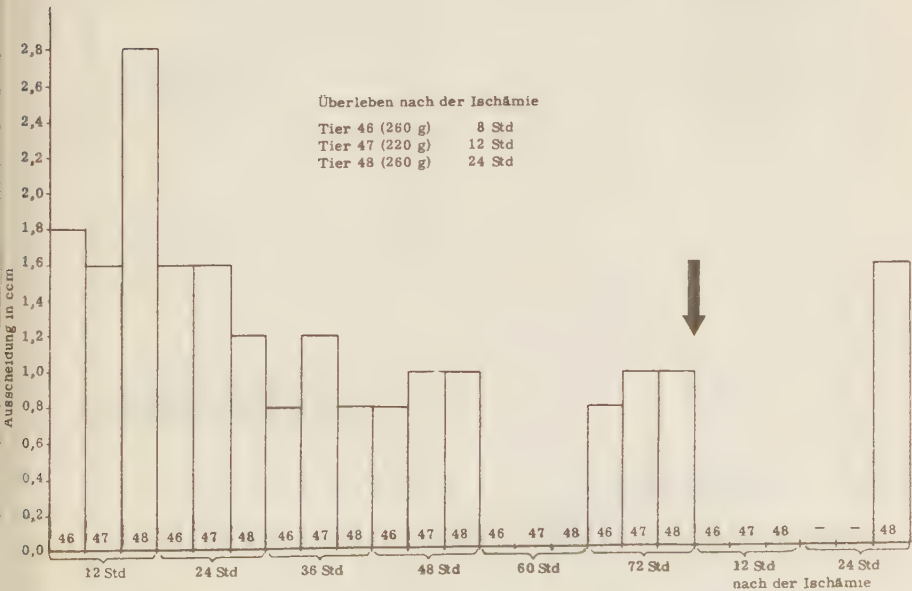


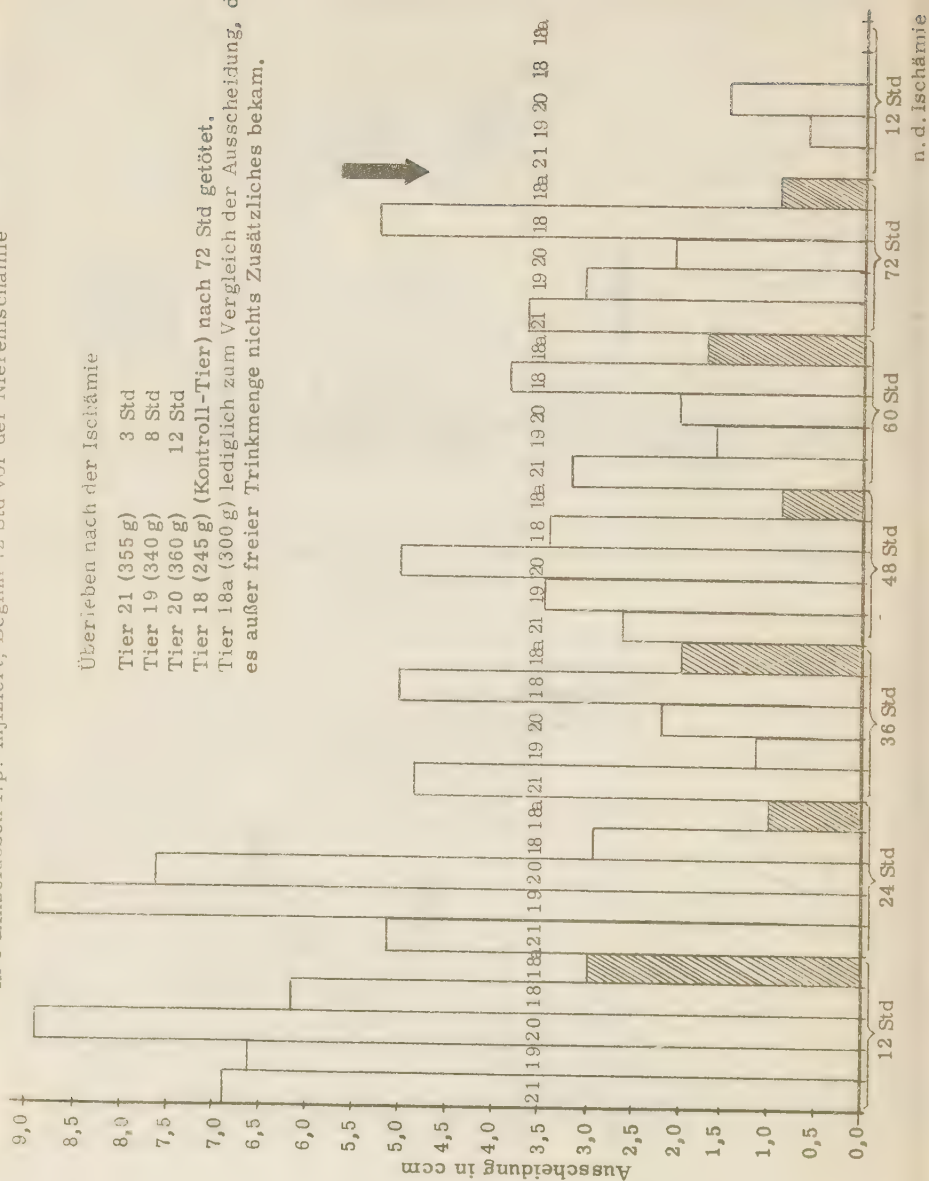
Tabelle 8: Die Tiere bekamen außer freier Tränke täglich 10 cm einer 0,9%igen NaCl-Lösung in 3 Einzeldosen i. p. injiziert; Beginn 72 Std vor der Nierenischämie

Überleben nach der Ischämie

Tier 21 (355 g) 3 Std
Tier 19 (340 g) 8 Std
Tier 20 (360 g) 12 Std

Tier 18 (245 g) (Kontroll-Tier) nach 72 Std getötet.

Tier 18a (300 g) lediglich zum Vergleich der Ausscheidung, da es außer freier Trinkmenge nichts Zusätzliches bekam.



n. d. Ischämie

Tabelle 9: i. p. Injektion von insgesamt 60 ccm einer 0,9%igen NaCl-Lösung bei stündlicher Einzeldosis von 5 ccm

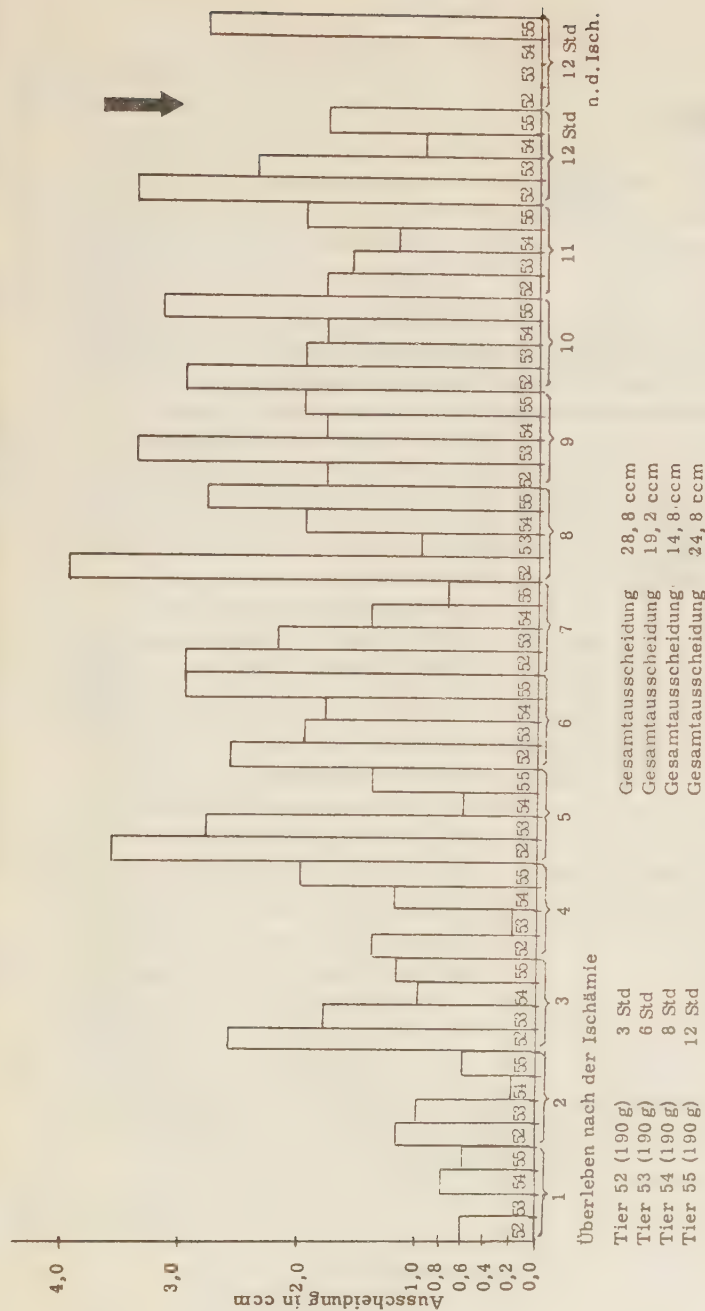
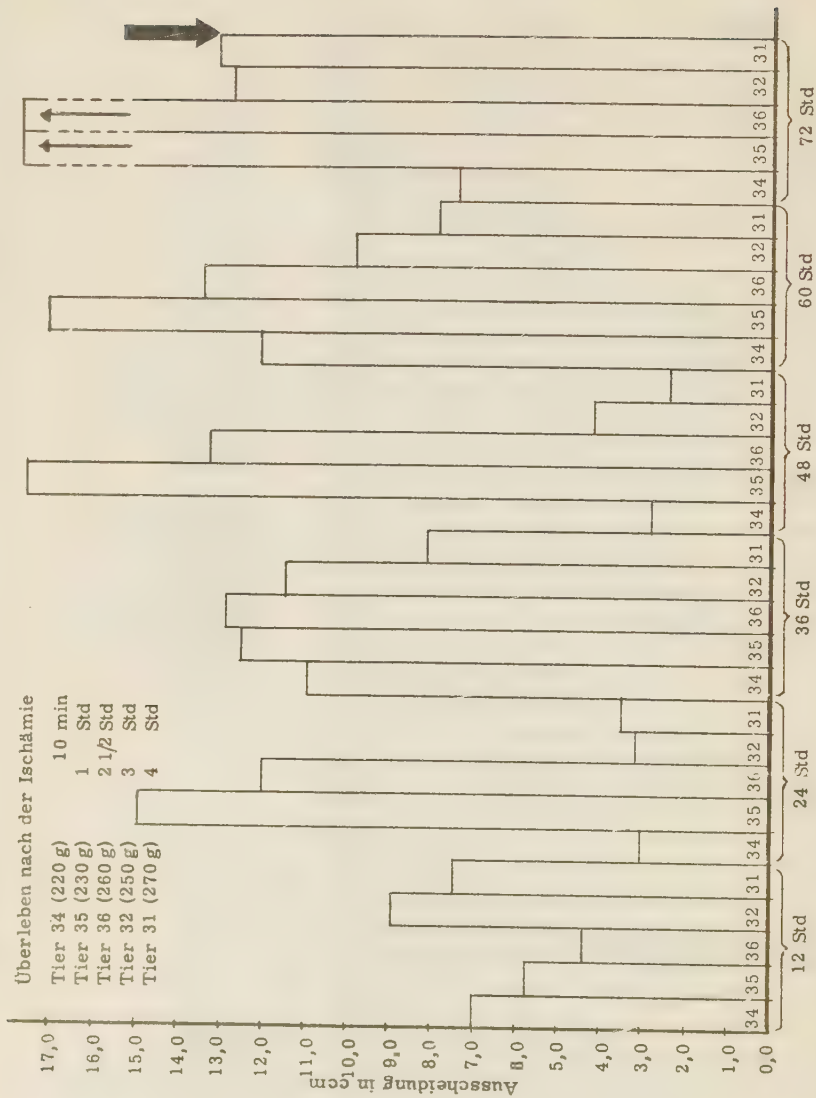
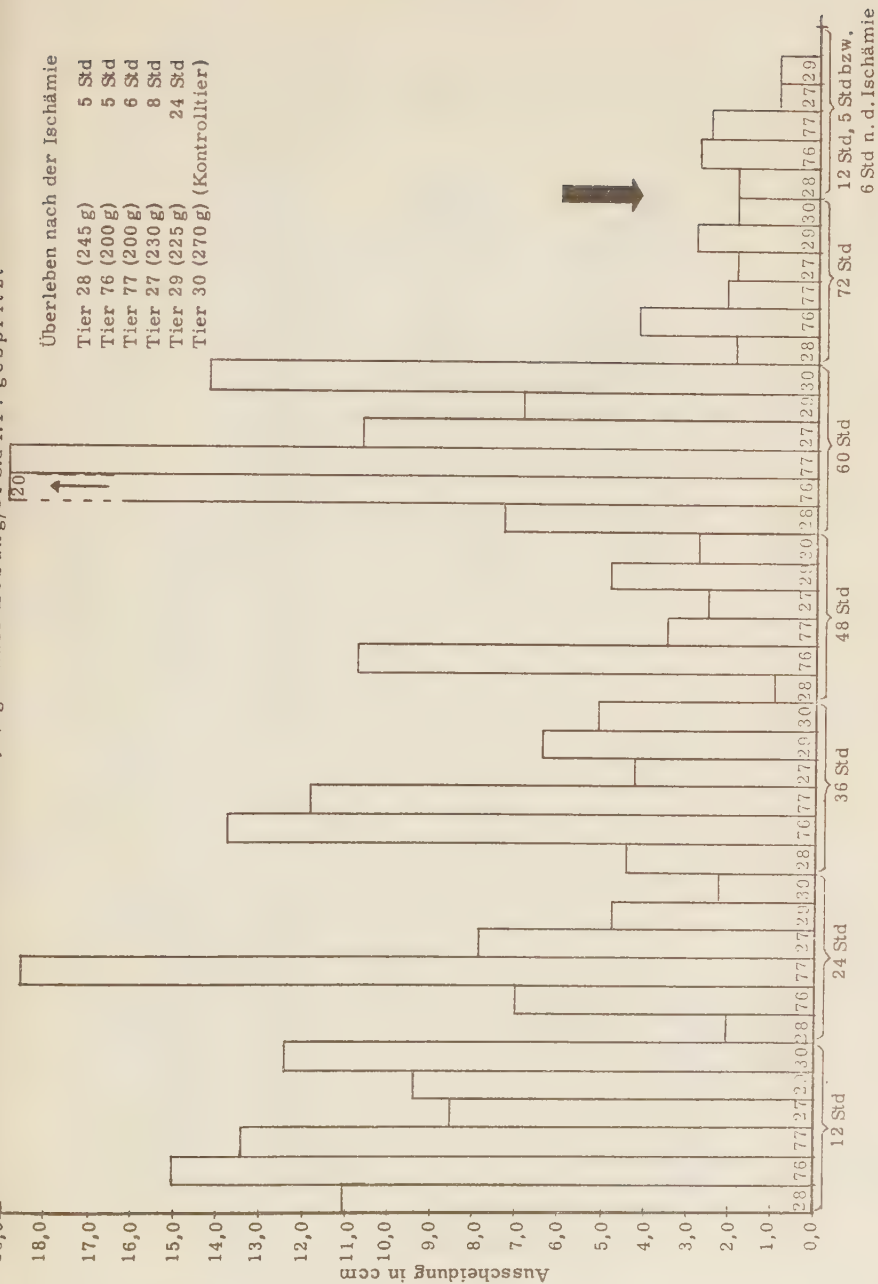


Tabelle 10: Die Tiere bekamen bei freier Trinkmenge zusätzlich 10 ccm einer 3,5%igen NaCl-Lösung i. p. pro 24 Std





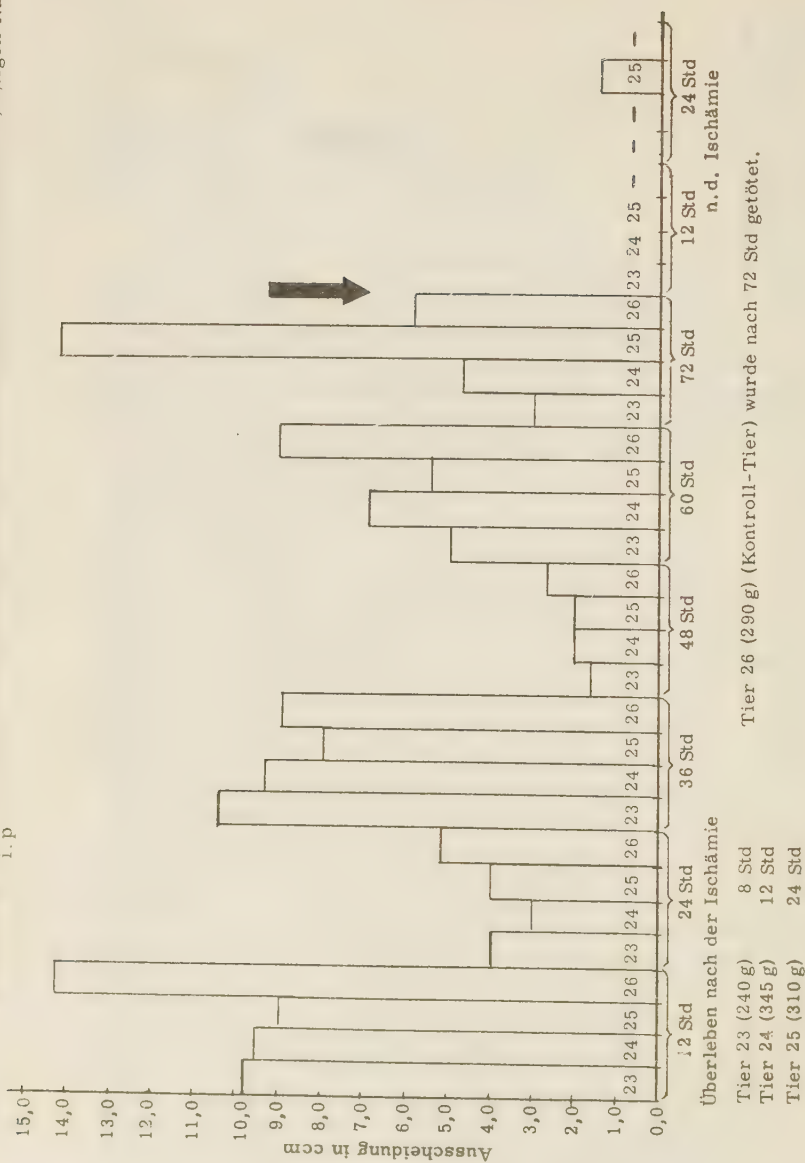
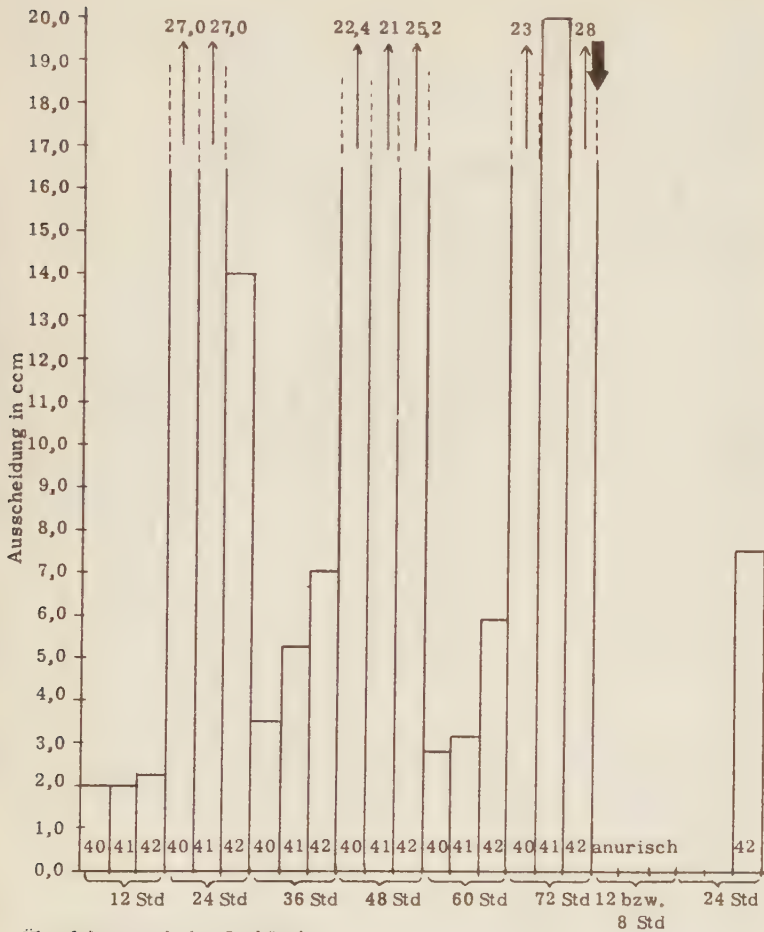


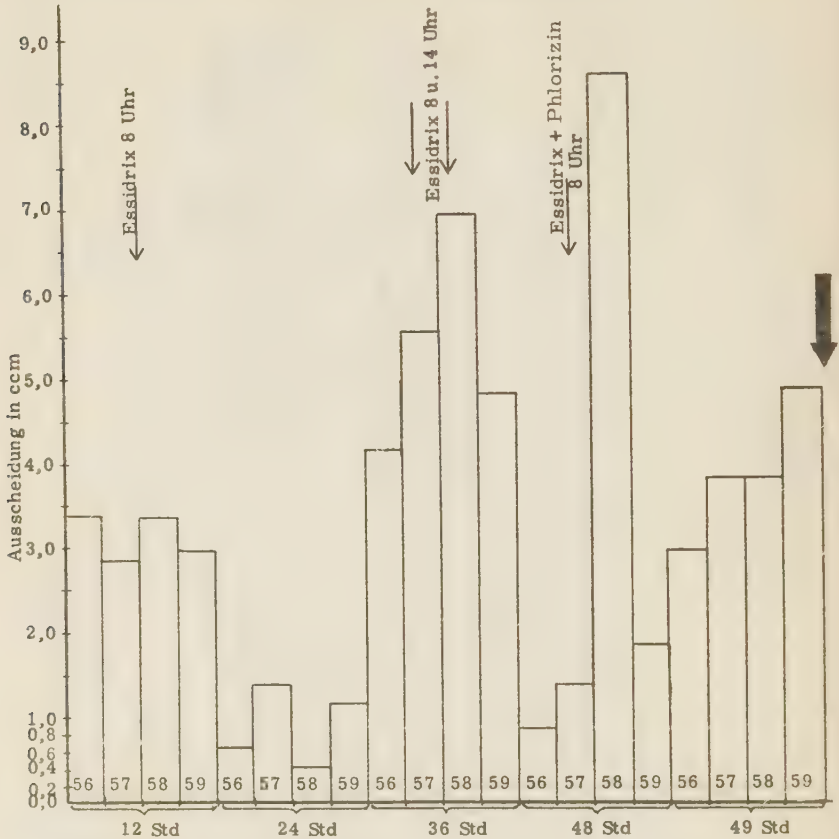
Tabelle 13: Die Tiere bekamen außer freier Trinkmenge täglich 20 ccm einer 1,25%igen hypotonischen Glukose-Lösung i. p. injiziert.



Überleben nach der Ischämie

Tier 40 (280 g)	8 Std
Tier 41 (280 g)	12 Std
Tier 42 (260 g)	24 Std

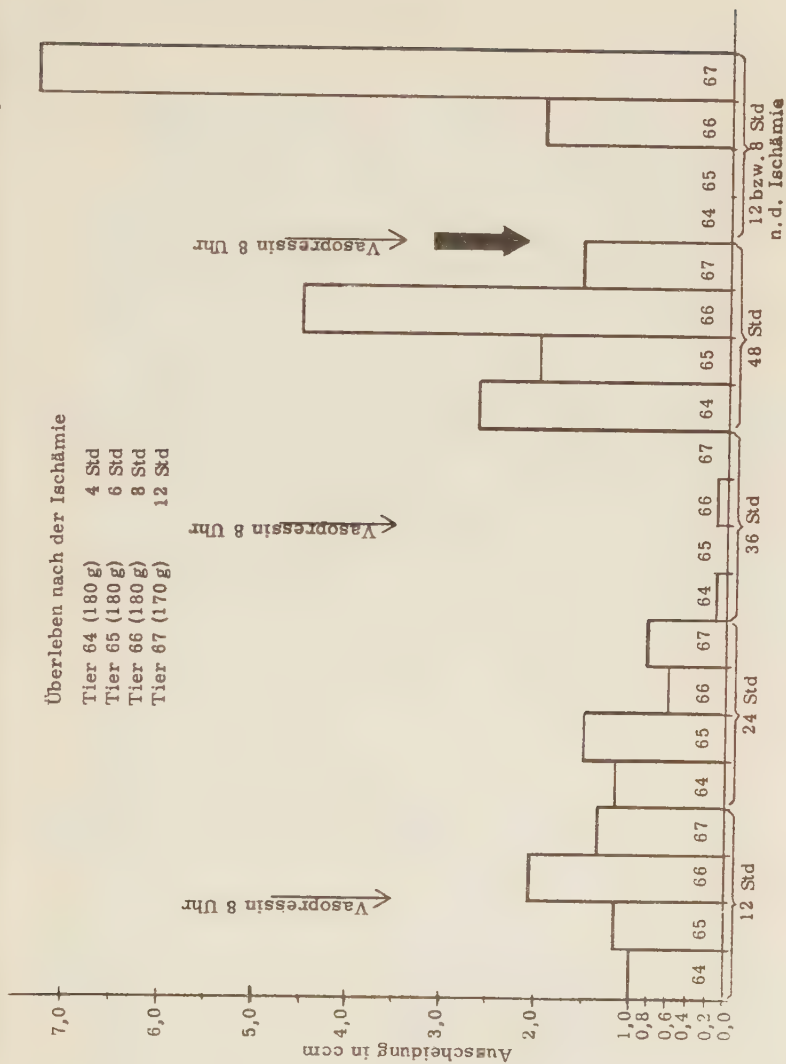
Tabelle 14: Die Tiere bekamen außer freier Trinkmenge Essidrix und Phlorizin.
Alle Tiere blieben bis zur Tötung anurisch.



Überleben nach der Ischämie

Tier 56 (190 g)	4 Std
Tier 57 (180 g)	6 Std
Tier 58 (180 g)	8 Std
Tier 59 (180 g)	12 Std

Tabelle 15: Die Tiere bekamen außer freier Trinkmenge 0,1 I.E. / 24 Std i.p. Vasopressin



B. HISTOLOGISCHE BEFUNDE

1. Kontrolltiere

Um die Auswirkungen allein des Durstens beurteilen zu können, wurde 4 Ratten die Trinkflüssigkeit völlig entzogen. Eine Nierenischaemie wurde bei ihnen nicht vorgenommen. Nach 48- und 72-stündigem Dursten findet man in allen Bezirken der Nephronen eine deutliche Abflachung der Tubulusepithelien bei gleichzeitiger stärkerer Anfärbbarkeit des Cytoplasmas (das manchmal auch mit Eiweißtropfen angefüllt ist) und eine Verdichtung der Kerne, die ebenfalls kleiner als bei Normaltieren sind und einen Nucleolus nicht erkennen lassen. Dieser Befund ist nach 7 Tage langem Dursten an den meisten Stellen noch stärker ausgeprägt. Obwohl der homogen erscheinende Bürstensaum sehr flach ist, läßt sich eine Weitenzunahme der Tubuluslichtung nicht feststellen. Im Gegenteil, die Harnkanälchen sind durchweg eng. Interessanterweise sieht man bei den Tieren, die lange dursten mußten, gelegentlich auch hohe, fast wie gebläht imponierende Tubulusepithelien. Ihr Zell-Leib ist aufgehellte, entweder diffus hydropisch oder mit unbeschriebenen Vacuolen versehen. Solche Elemente besitzen dann große helle Kerne mit großen dunklen Nucleolen. Alle Dursttiere zeigen außerdem an den Nierenarteriolen, besonders an den Vasa afferentia, eine starke girlandenartige Fältelung ihrer elastischen Membran. Dabei ist das Arteriolenlumen sehr eng, oder es erscheint ganz verschlossen. In Nieren normal ernährter Vergleichstiere haben wir derart "spastisch" wirkende Arteriolen nicht gesehen.

Kontrollversuche mit übermäßiger Flüssigkeitszufuhr (beliebige Menge Leitungswasser zum Trinken + i. p. Applikation verschieden konzentrierter NaCl-Lösungen) ergeben bei den Tieren, die physiologische Kochsalzlösung erhalten haben, eine proportional der Flüssigkeitsmenge zunehmende Aufhellung des Cytoplasma-Leibes der Tubulusepithelien, einschließlich des Bürstensaums. Die Zellkerne sind

groß, chromatinlocker und besitzen große Kernkörperchen. Epithelnekrosen sind nicht feststellbar. Die Harnkanälchen sind herdförmig geringgradig erweitert. An den Arterien und Arteriolen kann man Befunde, wie sie bei den Dursttieren auftreten, nicht erheben. Der gesamte Gefäßapparat ist unauffällig.

Nach Gaben von hypertotonischer NaCl-Lösung bei freier Trinkmenge sind Hyperhydrierungen der Tubuluszellen noch häufiger und stärker ausgeprägt. Die Harnkanälchen sind etwas weiter als bei Normaltieren.

Erhielten Kontrolltiere eine 0,5 %-ige NaCl-Lösung injiziert, so sehen wir besonders im Stratum subcorticale ausgedehnte vacuolige Zellveränderungen, am meisten in Gestalt sog. Kuppenblasen. Gleichzeitig findet man im Tubuluslumen gelegentlich feinwabige Eiweißmassen, die wir z. T. für Bürstensaumbröckel, z. T. für abgelöste apikale Zellblasen halten. Cytoplasmaverdichtungen treten nur hin und wieder auf. Die Harnkanälchen sind, verglichen mit Normaltieren und mit Dursttieren, etwas weiter, ohne daß dabei eine bevorzugte Lokalisation erkennbar ist. Am Gefäßsystem lassen sich lichtoptisch faßbare Veränderungen nicht wahrnehmen.

2. Ischaemietiere

Beiden Dursttieren mit zusätzlicher 1-stündiger Nierenischämie finden sich schon gleich nach Wiederfreigabe des Blutstroms sichere Substanzdefekte des überall hochgradig abgeflachten Bürstensaumes, erkennbar an gröberen Lückenbildungen. Bei einer postischämischen Wiederdurchblutung von 3 Stunden sieht man öfter krümelig zerfallende Zellen im Epithelverband. Es sind aber auch Zellbestandteile, manchmal sogar Kerne, bereits in die Tubuli abgestoßen. Nach 12-stündiger Wiederdurchblutung lassen sich kaum noch normal aussehende Zellen erkennen. Der Bürstensaum ist jetzt praktisch ganz verloren gegangen. Die Epithelien erscheinen zum allergrößten Teil stark verkleinert

und verdichtet und nur selten einmal etwas aufgelockert. Bei den Zelluntergängen beherrschen Koagulationsnekrosen das Bild (Abb. 1). Oft haben sich ganze Zellverbände in den proximalen Hauptstücken von der Basalmembran abgelöst. Das gesamte Tubulussystem ist sehr weit und mit nekrotischem tubulozellulären Material angefüllt. Interessanterweise finden sich bei den Tieren, die eine begrenzte, geringe Menge Trinkflüssigkeit erhalten oder die nur kurze Zeit gedurstet hatten, die meisten Koagulationsnekrosen. Lediglich in der Zona intermedia sind hin und wieder auch helle, hydropisch veränderte Zellen und sichere Cytolysen nachweisbar. Betrug der völlige Flüssigkeitsentzug 7 Tage, so kann man wieder etwas öfter Kolliquationsnekrosen beobachten, insgesamt aber doch weniger als Koagulationsnekrosen. Viele Arteriolen wirken spastisch verengt, andere enthalten Nekrosen glatter Muskelzellen oder zeigen Seruminsudationen ihrer Wandung. Regeneratorische Vorgänge sehen wir bei den nur kurzen Überlebenszeiten nicht. Zusammenfassend muß man die allgemeine Nierenschädigung bei den Dursttieren mit temporärer Durchblutungsrosselung als sehr stark bezeichnen. Sie erweist sich schwerer als vergleichsweise bei ischaemisierten Ratten, die vorher nicht dursten mußten oder anderweitig belastet waren.

Selbst bei der stärksten Belastung mit Flüssigkeit ist das Ausmaß der postischaemischen Nierenaffektion nicht so hochgradig wie bei den Dursttieren. Freilich findet man auch in dieser Gruppe viele z. T. reversible, z. T. irreversible Zellschäden. Sie äußern sich bei den Tieren, die nur 10 ccm isotonischer NaCl-Lösung erhalten hatten, ganz vorwiegend in umschriebenen Cytoplasmavacuolen. War die Flüssigkeitsmenge größer, so überwiegt ein diffuser Zellhydrops schon gleich nach Abnahme der Gefäßklemmen. Nach 6-stündiger Wiederdurchblutung sind in den gestreckten und gewundenen Tubuli viele Cytolysen vorhanden (vgl. Abb. 2). Koagulationsnekrosen lassen sich dagegen nur vereinzelt wahrnehmen. Gefäßveränderungen bestehen in geringgradigen und lediglich fleckförmig auftretenden Wandverbreiterungen infolge Seruminsudation.

In den Versuchen mit Gaben hypertotonischer NaCl-Lösung vor der Nierenischaemie zeigt sich eine starke allgemeine Neigung zur Hyperhydratation. Besonders markant sind basale Vacuolen und apikale Zell-Blasen in den Tubuli contorti, während in den unteren Rindenbezirken und in der Zona intermedia diffuse Cytoplasmaauflockerungen schon kurz nach Freigabe des Blutstromes überwiegen. Dementsprechend sieht man nach längerer Manifestation, und zwar während des ganzen Schädigungsstadiums, viele Cytolysen und nur wenige Koagulationsnekrosen (Abb. 3). Oft enthalten die sehr weiten Tubuli Eiweißzylinder. Die Gefäßprozesse sind etwas stärker als die bei der vorigen Gruppe (isotonische NaCl-Lösung) beschriebenen Arteriolenbefunde.

Nach Vorbelastung der Tiere mit hypotonischer Lösung halten sich De- und Hyperhydrierungen bei den Kurzzeitbeobachtungen und Koagulationsnekrosen und Cytolysen nach längerer Manifestation etwa die Waage. In dieser Gruppe sieht man wieder etwas öfter Koagulationsnekrosen glatter Muskelzellen in kleinen Gefäßen. Damit parallel gehend ist auch die Gesamtschädigung der Nieren (im Hinblick auf die Menge der Zelluntergänge) schwerer als z.B. nach Belastung mit isotonischer NaCl-Lösung. Hierfür spricht ferner eine stärkere Tubulusektasie, vor allem bei den Tieren, die Glucose i. p. wiederholt injiziert bekommen hatten. Überhaupt zeigt sich bei den Glucose-Tieren der stärkste Epithelhydrops in den unteren Abschnitten der Hauptstücke und in den gestreckten Mittelstücken. Dabei sind in den Zellen, die nicht tödlich getroffen wurden, meist vergrößerte Kerne mit einem hellen Binnenraum vorhanden.

Nach Vorbehandlung mit Esidrix und Phlorizin ist die postischämische Nierenschädigung geringer als in allen bisher beschriebenen Versuchen. Dabei sind Koagulationsnekrosen in den proximalen Hauptstücken, im ganzen aber doch in geringerer Menge als Cytolysen, anzutreffen. Am Gefäßsystem beobachtet man nur selten eine geringgradige Wandverquellung.

Bei den Tieren, die vor der Nierenischaemie Vasopressin erhalten hatten, fällt schon nach kurzer Überlebenszeit ein frühzeitiger Bürsten-

saumverlust auf. Später finden sich in reichlicher Menge Nekrosen, wobei in der äußeren Rinde etwas mehr die Form der Koagulationsnekrosen, in allen anderen Abschnitten aber die der Cytolyse (am meisten in der Zona intermedia) verwirklicht ist (Abb. 4). Die anfangs allgemeine Hyperhydrierung scheint bereits nach 12-stündigem Überleben der Tiere etwas zurückgegangen zu sein.

Um einen zusammenfassenden Eindruck von den histologischen Veränderungen innerhalb einer einzelnen Versuchsgruppe zu erhalten, besonders aber aus Gründen einer übersichtlichen Vergleichbarkeit der Ergebnisse der verschiedenen Versuchskollektive, haben wir die wichtigsten Resultate in Tabellenform zusammengestellt. Die dort angegebenen Daten entsprechen, wenn nicht anders vermerkt, einer mittleren Überlebenszeit von 8 - 12 Stunden. Die Beobachtungen bei den Kontrolltieren sind in der Tabelle nicht enthalten.

•

TABELLE
(über zwei Seiten)

	Bürstensaum	hydropische Vacuolen	apicale Cytoplasma- blasen	diffuser Zellhydrops	Cytoplasma- verdichtung	Kernauf- hellung u. Vergrö- ßerung
Durst- tiere	abgeflacht, homogeni- siert, meist ganz abge- stoßen	sehr selten	-	nur bei 48- und 72-stün- digem Dur- sten verein- zelt in der Rinde	sehr stark ausgeprägt, bes. Tub. cont. I u. II, Tub. rect. I.	fleckför- mig, ins- gesamt gering
Isoton. NaCl	Partieller Verlust	bes. in Haupt- u. Mittel- stücken	im Rinden- bereich ziemlich häufig	Bes. Tub. rect. I u. II	-	gering- gradig, nicht häufig
Hyper- ton. NaCl	Sehr ausge- dehnte Ver- luste	Reichlich vorhanden, bes. in Rinde	sehr reichlich	stark aus- geprägt, bes. Tub. rect.	selten	selten
Hypo- ton. NaCl	deutliche Verluste	kaum	in mittlerer Menge vor- handen	fleckför- mig in der Rinde	gelegentlich im Rinden- bereich	oft
Hypo- ton. Glu- cose	relativ ge- ring ge- schädigt	selten	öfter	besonders stark in Zona in- termedia	häufiger, am meisten aber ausge- sprochen herdförmig in der Rinde	oft, Nuc- leolus dunkel u. groß
Esi- drix u. Phlo- rizin	fleckförmi- ger Verlust und Abfla- chung	-	mittelstark	bes. nach 8 u. 12 Std. Überleben in Tub. cont.	seltener	gelegent- lich
Vaso- pres- sin	häufige Verluste	im Rinden- bereich oft deutlich	besonders oft u. reichlich in Zona inter- media nach 8 Std. Über- leben	sehr oft in Zona inter- media	-	selten

Kernverdichtung mit Volumenver- kleinerung	Zellverlust	Tubulus- ektasie	Gefäßverände- rungen	Nekroseform	Allg. Ein- druck d. Organschä- digung
sehr häufig	Schon n. kurzem Dürsten im Rin- denbereich reich- liche koagulierte Zellen im Tub. Lu- men. Viele Lücken im Epithelverband	-	sehr stark, vie- le spastisch kon- trahiert aus- sehende Arte- riolen, häufig Wandnekrosen	ganz überwie- gend Koagu- lationsnekro- sen n. 48-u. 72-stdg. Dür- sten fleckförmig Cytolysen	sehr stark
oft in hydropi- schen Zellen	geringgradig	gering- fügig	fleckförmig, im ganzen gering	überwiegend Cytolysen	weniger stark ge- schädigt
sehr häufig	bes. reichlich nach 12 u. 24 Std. Überleben	gering	Seruminsuda- tion der Arte- riolenwand, Muskelzellne- krosen	ganz vorwie- gend Cytoly- sen schon ab 4 Std. Über- leben	stark ge- schädigt
seltener als Auf- lockerungen	relativ gering	diffus u. deutlich ausge- prägt	gelegentlich spa- stisch verengte Art. Wandauf- quellung	etwa gleich häufig Cytoly- sen u. Koagu- lationsnekro- sen	nicht sehr stark. Am meisten im Stratum sub cortiale
seltener als Auf- lockerungen	koagulierte nekro- tische Zellmas- sen im Tub. Lu- men im Rinden- bereich	diffus u. sehr deutlich ausge- prägt	vacuolige Wand- veränderungen u. Seruminsuda- tion häufig	mehr Cytoly- sen, bes. in den distalen Hauptstücken, Mittelstücken	mittelgra- dig geschä- digt
häufig	relativ gering, fleckförmig in der Rinde	diffus, bes. nach 12 Std. Überle- ben	nur geringe Ar- terienverände- rung	etwa in glei- cher Menge Cytolysen u. Koagulations- nekrosen. Cyto- lysen bes. im unt. Nephron	relativ wenig ge- schädigt
sehr oft	relativ gering, fleckförmig in der Rinde	mäßig	geringe Arte- rienverände- rungen. Ve- nenstase	Cytolysen bes. in Zona in- termedia	verhältnis- mäßig we- nig ge- schädigt

IV. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

a) Durstversuche

Unsere Untersuchungen an den Dursttieren haben gezeigt, daß Einschränkung und Entzug der Trinkflüssigkeit mit einer Verkleinerung der Tubulusepithelien der Niere, einschließlich des Bürstensaumes, einhergehen. Die Volumenverminderung bewirkt ein näheres Zusammenrücken der geformten Elemente im Cytoplasma. Aus der dichteren Lagerung der Organellen resultiert eine kräftigere Anfärbbarkeit und eine gewisse Homogenisierung des Protoplasmas bei HE und besonders bei Goldner, was in den gestreckt verlaufenden Teilen des proximalen Tubuluskonvolutes besonders ausgeprägt, aber auch in den gewundenen Hauptstücken gut erkennbar ist. Indessen, nach längerem totalen Wasserentzug beobachtet man fleckförmig auch eine diffuse Cytoplasmaaufhellung und - Auflockerung mit einer Volumenvergrößerung der ganzen Zelle. Das könnte dafür sprechen, daß die Niere den allgemeinen exogenen Flüssigkeitsmangel zumindest abschnittsweise mit einer verstärkten Rückresorption von Flüssigkeit, die aus dem Organismus selbst stammt, beantwortet und ihn so wenigstens eine Zeitlang zu kompensieren versucht. D. h. mit anderen Worten, es könnte sich bei diesem Phänomen um den Ausdruck einer alternierenden Tätigkeit der Tubulusepithelien handeln, etwa in dem Sinne, daß jetzt nur einige Bezirke die notwendige Nierenfunktion aufrecht erhalten und die dazu erforderliche Energie bereitstellen müssen, während der größere Teil der Tubulusepithelien lediglich seinen Erhaltungsstoffwechsel aufzubringen hat und sich - angesichts des allgemeinen Wassermangels - schonen kann. Vorstellbar wäre aber auch, daß Elemente mit "hydropischem" oder "vakuolärem" Aspekt die Aufgabe hätten, zelleigene Stoffwechselprodukte (unter denen die Zellen sonst zu leiden hätten) nach außen abzugeben. Wie dem auch sei, uns scheinen beide Befunde gleichermaßen im Dienste einer Sparmaßnahme der Nierentätigkeit bei der Wassermangelsituation zu stehen.

Eine andere auffällige Beobachtung an den reinen Dursttieren ist das gehäufte Vorkommen von Arteriolen, besonders Vasa afferentia, mit sehr engem Lumen und einer girlandenartigen Einfaltung der elastischen Membran - ein Befund, den wir bei völlig gesunden, normal ernährten Vergleichstieren und bei Tieren mit übermäßiger Flüssigkeitszufuhr nicht gesehen haben. Er deutet u. E. auf eine spastische Bedingtheit hin. Tatsächlich sind Gefäßspasmen nach Wasserverlusten beim Menschen von klinischer Seite immer wieder betont (z. B. SCHWAB, HELLER) und auch bei Versuchstieren nach Dursten beschrieben worden (z. B. SIEGENTHALER). Sie gehören, kombiniert mit nachgewiesener Bluteindickung, Blutdruckerniedrigung und Kollapsneigung, zu den charakteristischen Symptomen überwiegender Verluste von Wasser (= sog. hypertone Dehydration), aber auch zu den gesetzmäßigen Folgen eines Verlustes von Wasser und von Natrium in etwa gleichem Verhältnis (= sog. isotone Dehydration).

Wurden unsere Dursttiere nun zusätzlich mit einer temporären Nierenischaemie von 1 Stunde belastet, so resultieren schwere und allerschwerste Epithelschäden von weit größerem Ausmaß als wir sie vergleichsweise bei reinen Ischaemietieren (die vorher nicht gedurstet hatten) sehen. Frühe histologische Schädigungsmerkmale (bereits unmittelbar nach Abnahme der Gefäßklemmen) sind eine sehr starke Abflachung des Bürstensaumes, vergesellschaftet mit zunehmender Homogenisierung und Eosinophilie, sowie partielle Lückenbildungen (vgl. CAIN und FAZEKAS, KABOTH, THOENES). Der Bürstensaum bildet die apikale Grenzmembran der proximalen Tubuli. Er besitzt, entsprechend seiner großen Bedeutung für die Zellpermeabilität, eine hochdifferenzierte cytochemische Struktur. Die Erhaltung seiner Bausteine, insbesondere der Eiweiße, Lipide und Mucopolysaccharide (neutrale + saure), ist zweifellos weitgehend abhängig von einem regelhaften zellulären Fermentbestand. Sie ist aber ebenso sehr angewiesen - dafür sprechen unsere Beobachtungen - auf ein ausreichendes intra- und extrazelluläres Flüssigkeits- und Ionen-Milieu. Denn der völlige Entzug der Trinkflüssigkeit zeigt ja schon unmittelbar nach Beendigung

der Nierenischaemie echte Substanzdefekte des Bürstensaumes. Die apikale Zellregion erweist sich also als besonders empfindliche Struktur. Gewiß sind partielle Bürstensaumausfälle, wie wir aus den Regenerationsuntersuchungen von CAIN und FAZEKAS sowie KABOTH wissen, unter günstigen Restitutionsbedingungen durchaus reparabel. Sie können aber bei persistierender oder gar zunehmender energetischer Insuffizienz den Tod der ganzen Zelle einleiten. Daher müssen wir sie bei unseren Dursttieren mit nachfolgender temporärer Durchblutungs-drosselung als Indiz eines drohenden bzw. bevorstehenden Zelltodes, oder anders ausgedrückt als ein dem Umkehrpunkt (= Grenze zwischen Reversibilität und Irreversibilität) sehr nahe stehendes Phänomen deuten.

Andere Epithelien lassen bereits kurze Zeit nach Wiederfreigabe des Blutstromes einen krümeligen Zerfall ihrer Strukturen wahrnehmen. Mit ALTMANN müssen wir diese Erscheinungsform als überstürzten Abbau besonders akut abgestorbener Zellen interpretieren (s. dagegen ZINCK, GLOGGENGIESSER). Nach 8-stündiger Manifestation überwiegt aber, wie schon gesagt, beim Zelluntergang absolut die Form der Koagulationsnekrose mit allen ihren charakteristischen Merkmalen, wobei interessanterweise im Zell-Leib koagulierter Elemente gelegentlich noch vakuoläre Aufhellungen (als Resultat rasch eingetretener Entquellungsvorgänge in der Zelle mit Formierung sog. "Expulsionsvacuolen", Lit. bei ALTMANN) bemerkbar sind !

Die Zahl der Zelluntergänge ist wesentlich höher als vergleichsweise bei reinen Ichaemietieren (die nicht gedurstet hatten). Dafür muß sicherlich die Belastung durch das Dursten verantwortlich gemacht werden. Es ist einmal der reine Flüssigkeitsverlust für sich allein. Zum andern haben wir aber auch den Eindruck gewonnen, daß die allgemeine Gefäß-Spasmenbereitschaft infolge des Durstens (die also schon vor der Nierenischaemie bestand) ein wichtiger Faktor für das Ausmaß der postischaemischen Nekrosen ist. In keiner anderen Versuchsreihe - auch nicht bei reinen Ischaemietieren - konnten wir so viele Gefäßveränderungen, von

spastischen Kontraktionsbildern bis zu Wandnekrosen reichend, beobachten, wie gerade in dieser Versuchsgruppe. Dazu paßt gut die auch beim Menschen bekannte spastische Gefäßreaktion nach großem Flüssigkeitsverlust bzw. langem Dursten, kombiniert mit Blutdruckerniedrigung und Kollapsneigung, auf die wir anfangs schon hingewiesen hatten. Wir sind der Meinung, daß der reine Flüssigkeitsverlust per se ein entscheidender ursächlicher Faktor für die nähere Form des Schädigungstypes der Tubuluszellen ist, und daß der vasalen Komponente (hier durch Flüssigkeitsverlust und nachfolgende temporäre Gefäßabklemmung summiert) die Hauptlast für die zahlenmäßige Intensität der Zellnekrosen zukommt.

Über den eigentlichen Vorgang des Koagulationsprozesses ist die letzte Klarheit noch nicht gewonnen. Die Auswirkungen einer primären Kapillarläsion und eines Austrittes von Bluteiweiß (EPPINGER, ZINCK, HABELMANN), also Fibringerinnung, gehören jedenfalls nicht zum Wesen der Koagulation, deren eigentliches Substrat ohne Zweifel die zelleigenen Eiweiße sind (GROLL, CAIN). Die Spontangerinnungsfähigkeit einer Zelle kann durch Calciumionen beschleunigt werden (BAUER, CAIN). Eine Koagulation kann aber auch Folge von außen auf die Zellen einwirkender gerinnungsfördernder Eigenschaften von Tryptasen (GROLL und Mitarbeiter) sein. Man muß also mit zweierlei Möglichkeiten rechnen, nämlich einmal mit einer primären zellulären Koagulation, die Ursache, und nicht etwa Folge des Zelltodes ist (= Autokoagulation), und mit einer evtl. sekundären Koagulationswirkung von Seiten des umgebenden Milieus auf eine bereits vorher abgestorbene Zelle (= Heterokoagulation). Daß extrazelluläre Faktoren u. U. vom Blutstrom oder von der Gewebsflüssigkeit sowie von schon abgestorbenen Zellen der Umgebung stammen können, wissen wir durch Experimente von CAIN, CAIN und GERSTENKORN, CAIN und FAZEKAS sowie KABOTH. KABOTH hat erst kürzlich in der ischaemischen Rattenniere zeigen können, daß nach versehentlicher Verletzung eines etwas größeren Gefäßes in der Niere besonders viele Koagulationsnekrosen von Tubulusepithelien in jenen Arealen auftreten, in denen "beträchtliche Einblutungen und Plasmaeinströmungen in die interstitiellen

und intratubulären Räume erfolgt waren". Er konnte damit die von CAIN 1943 in Implantatversuchen gewonnene Kenntnis der "Heterokoagulation" erneut bestätigen.

Freilich soll nun mit unserer Beobachtung, daß in der Ischaemie-Niere von Dursttieren beim Zelltod Koagulationsnekrosen weit überwiegen, die schon ältere Behauptung von ROTTER (neuerdings auch von THOENES), die "typische postischaemische Läsion des Nierenepithels sei der Zellhydrops", der dann je nach dem Schädigungsgrad bis zur Cytolyse führt, nicht grundsätzlich entkräftet werden. Wir wollen lediglich zeigen, daß nicht in jeder Ischaemie-Niere "die Zahl der Zellen, die auf die Ischaemie mit Wasserverarmung, also Strukturverdichtung und evtl. regelrechter Koagulationsnekrose reagieren, gegenüber der Zahl der Cytolysen klein ist (THOENES)". Koagulationsnekrosen können eben auch, z. B. bei allgemeinem Dursten, reichlicher vorkommen als Cytolysen. Insofern sehen wir in unseren vorliegenden Ergebnissen eine gute Bestätigung der These von CAIN (s. auch KABOTH), wonach das resultierende morphologische Schädigungsbild durch das Zusammenwirken verschiedener Einzelfaktoren, von denen einer evtl. die führende, formbestimmende Rolle übernehmen kann, bedingt wird. Unter ihnen ist außer der Eigenart cytoarchitektonischer Gegebenheiten und außer der Eigenart des Biotops (ALTMANN) sicherlich auch der aktuelle Funktionszustand der einzelnen Zelle bzw. eines ganzen Zellkomplexes (ruhend, auf vollen Touren laufend, oder aber gedrosselt bis zur eben noch möglichen Selbsterhaltung der Zelle) vor, während und nach einer Ischaemie von entscheidender Bedeutung. Unsere Ischaemieversuche an Dursttieren belegen den Zusammenhang zwischen zellulärer sowie extrazellulärer Dehydrierung einerseits und gehäuftem Auftreten von Koagulationsnekrosen andererseits.

b) Belastung mit Flüssigkeit

Die vorausgegangenen Darlegungen lassen die Folgerung zu, daß die entgegengesetzte Situation, nämlich eine Flüssigkeitsüberlastung des Intra- und des Extrazellularraumes bei einer energetischen Insuffizienz der

Tubulusepithelien zum Zellhydrops und zur Cytolyse führen müsse. Das soll im folgenden anhand unserer weiteren Versuchsergebnisse näher untermauert werden.

Schon nach nur mäßiger, zusätzlich zur Trinkflüssigkeit erfolgter i.p. Gabe von isotonischer NaCl-Lösung ist eine, wenn auch zunächst nur geringe, Volumenvergrößerung der Tubulusepithelien, verbunden mit Aufhellung des Cytoplasmas, zu beobachten. Dieser Befund verstärkt sich bei Erhöhung der Flüssigkeitsapplikation beträchtlich, was dafür spricht, daß es sich nicht etwa um eine rein zufällige Zellreaktion handeln kann. Es resultiert also eine temporäre Vergrößerung aller Flüssigkeitsräume inclusive der intrazellulären, die wir als "funktionelle Hyperhydrierung" bezeichnen möchten. In diesem Zustand kann auch der Bürstensaum, zwar aufgehellt und aufgelockert, kompensatorisch hypertrophiert sein (vgl. KABOTH). Wie groß die von uns vorgenommene Wasserbelastung ist, sei durch einen Vergleich mit dem Menschen veranschaulicht. Die Versuchstiere bekamen z. T. 60 ccm Flüssigkeit pro 200 g K.Gew. über 12 Std. verteilt. Das würde bedeuten, daß ein Mensch von 60 kg Gewicht insgesamt 18 000 ccm, oder anders ausgedrückt, pro Stunde 1,5 l für die Zeitspanne von 12 Std. erhielte. Daß die Nieren die Flüssigkeit zum größten Teil wieder ausgeschieden haben, ohne Zellschäden zu erleiden, geht aus den im 1. Teil der Arbeit wiedergegebenen Tabellen und aus vergleichenden histologischen Untersuchungen hervor. Prekär wird die Situation aber dann, wenn zu einer solchen Funktionsbelastung plötzlich eine Drosselung der Nierendurchblutung hinzutritt. Bewirkt sie doch durch die energetische Insuffizienz einmal eine weitere Zelleinwässerung und zum andern ein (zumindest temporäres) Unvermögen das vermehrt eingedrungene Wasser wieder abzugeben (CAIN und FAZEKAS, THOENES). Daraus droht der einzelnen Zelle die endgültige Verwässerung und dem Organ, ja sogar dem Gesamtorganismus, unter Umständen eine allgemeine "Wasservergiftung". Wir sehen, nachdem die hydropische Schädigung bei den Ischaemie-Tieren das erträgliche bzw. kompensierbare Maß überschritten hatte, fast ausschließlich Cytolysen. Dagegen sind Koagulationsnekrosen fast nicht zu

finden. Daß die Gesamtschädigung der Nieren aber nicht besonders stark ist, erklärt sich nach unserem Dafürhalten daraus, daß bei reichlicher Gabe von isotonischer Flüssigkeit weniger (und dann auch geringgradigere) Gefäßalterationen zu bemerken sind, als beispielsweise bei reinen Ischaemie-Tieren.

Für unsere Überlegungen, also vom Zelltode her, ist wichtig, daß auch bei den Wasserbelastungstieren frühe lichtmikroskopische Veränderungen oft noch nicht in der ganzen Zelle, sondern zunächst mehr "lokalisiert" sichtbar werden. Solche anfänglichen Prädilektionsstellen sind einmal die apikale, zum andern die basale Zellgrenze. Das Auftreten apikaler und basaler Zell-Blasen dokumentiert eine Affektion der apikalen und der basalen Zellregion und damit auch der Zellmembranen. Sie kann als Ursache außer allgemeinem Sauerstoff- und Substratmangel der Zelle ebenso sehr eine Störung der quantitativen und qualitativen Zusammensetzung der Membranbausteine haben. Wir denken dabei z.B. an Störungen des physiologischen Gleichgewichtszustandes der Mucopolysaccharide-Grundsubstanzen, die bekanntlich gerade für den Wasserhaushalt von Faser- und Membranstrukturen sehr bedeutsam sind (BUDDECKE, CAIN und PFOB).

Zwar kann eine apikale Zelleinwässerung (oft in Gestalt sog. Kuppenblasen) oder eine basale Vacuolisierung den Untergang der Zelle durch Verwässerung einleiten. Doch ist ein solcher, gleichsam gestaffelter, Ablauf nicht etwa *conditio sine qua non*. Ganz sicher können Tubulusepithelien sogar sehr plötzlich der totalen Cytolyse anheimfallen und aus dem Zellverband abgestoßen werden, noch ehe all ihre Einzelbestandteile hydropisch umgewandelt sind. Diese Beobachtung bezieht sich, zumindest im lichtmikroskopischen Bereich, besonders auf den Zellkern, der oft genug schon ins Tubulusbinnen abgestoßen ist, dabei aber in seiner äußeren Form noch gut erhalten aussieht (vgl. KABOTH, THOENES). Freilich muß hier, basierend auf Untersuchungen von ALTMANN und GRUNDMANN sowie CAIN und GERSTENKORN, eine Einschränkung bezüglich der Lebens-

oder Überlebensfähigkeit derartiger, gut aussehender Kerne gemacht werden. Wissen wir doch aus den genannten Untersuchungen genau, daß für ein längeres Erhaltenbleiben der Kernform und Kerngröße (auch außerhalb des Zell-Leibes) die Eigenart des jeweiligen umgebenden Milieus (in unserem Fall also des Tubulusinhaltes) von Bedeutung ist, ohne daß daraus Schlüsse auf eine Devitalisierung oder eine noch erhaltene Lebensfähigkeit gezogen werden dürfen. Diese Beobachtung spricht vielmehr für einen besonders schnell erfolgten Zelltod im Gegensatz zum protrahierten Zelltod, dem womöglich "eine längere Insuffizienzphase, gewissermaßen ein längerer Todeskampf" (THOENES) vorausgegangen ist.

In der Versuchsgruppe mit i. p. Gaben von hypertonischer NaCl-Lösung vor der Nieren-Ischaemie ist durch die vermehrte Kochsalzzufuhr zunächst eine allgemeine Plasmahypertonie ausgelöst worden, die ihrerseits eine Zelldehydration und Durstgefühl hervorruft (REUBI). Die den Versuchstieren applizierte Kochsalzmenge würde bei einem 60 Kg schweren Menschen 84 g pro Tag entsprechen, das wäre etwa ein Viertel der tödlichen Dosis. Die Tubulusepithelien werden durch diese Maßnahme zunächst stark dehydriert. Allerdings konnte bei unseren Tieren der zelluläre Wasserverlust z. T. wieder ausgeglichen werden, da die Ratten ja zusätzlich noch Leitungswasser zu trinken bekamen. Entsprechend der anfangs zu hohen Natriumkonzentration wird dann eine erhöhte Menge Wasser in die proximalen Tubuluszellen mitgenommen. BURCK hat diesen Vorgang an Lebergewebe dadurch belegen können, daß er in Leberschnitten, die von einem hypertonischen Medium umspült waren, zunächst einen erhöhten Natriumgehalt und dann eine stärkere Einwässerung der Zellen feststellte. Er unterscheidet also zeitlich zwei Vorgänge: zuerst eine Ionenrückverteilung und nachfolgend eine Wasserbewegung in Richtung der stärkeren Natriumkonzentration. Ein Teil des Wassers in den Nieren unserer Tiere wird, wohl unter Einfluß des antidiuretischen Hormons, in die distalen Tubuli und Sammelröhren rückresorbiert, und zwar auch gegen den osmotischen Druck (vgl. WIRZ). So erklärt sich also in dieser Tiergruppe zwanglos das überwiegende Vorkommen von Cytolysen

im gesamten Tubulussystem, einschließlich der Sammelröhren. Dabei muß die Gesamtschädigung der Nieren als fast ebenso stark wie bei den Dursttieren bezeichnet werden.

Auch in den Versuchen mit hypotonischer Lösung wurde eine gegenüber der Norm vermehrte Menge an Flüssigkeit durch die Nieren transportiert, wie die entsprechenden Kurven belegen. Es resultiert im gesamten Organismus eine proportionale Zunahme aller Flüssigkeitsräume, da die Zellmembranen kein Hindernis gegen die Wasserdiffundierung darstellen (SIEGENTHALER, ULLRICH, DRENKHAHN und JARAUSCH). Trotzdem zeigt sich keine Zunahme von Cytolysen gegenüber Tieren, die vor der Ischaemie unbelastet geblieben waren. Daß Dehydrierungen und Koagulationsnekrosen nicht in größerer Menge auftreten, kann wohl nur daran liegen, daß bei den gegebenen Bedingungen der Flüssigkeitsgehalt der Tubulusepithelien noch ziemlich stark war.

Insgesamt hat sich bei den Ischaemie-Tieren mit gleichzeitiger Flüssigkeitsbelastung gezeigt, daß im Falle des Zelltodes die Form der Cytolyse unvergleichlich häufiger als etwa bei den Dursttieren realisiert worden ist. Dabei scheint der Schweregrad des Zellhydrops grundsätzlich von der Menge und von der näheren Zusammensetzung der eingedrungenen Flüssigkeit (isotonisch - hypotonisch - hypertonisch) abhängig zu sein. Die Anzahl der Cytolysen resultiert aber ganz wesentlich aus der Intensität der vorhandenen Gefäßveränderungen. Die Arterien- und Arteriolschädigung ist in der Gruppe mit Gaben von hypertonischer NaCl-Lösung (und zusätzlicher Trinkflüssigkeit) am schwersten und am ausgedehntesten. Hier finden sich die meisten Zellschäden. Als lichtmikroskopisches Frühphänomen müssen auch bei den flüssigkeitsbelasteten Tieren Bürstensaumverluste gelten. Freilich ist die Alteration oft bereits von Anfang an auch schon diffus im Zell-Leib ausgebreitet, wobei die Areale, die durch Rückresorption am meisten beansprucht sind (vgl. BACHMANN, ULLRICH und PEHLING), am stärksten betroffen werden. In diesem Zusammenhang muß aber daran erinnert werden, daß unter gesteigerten funktionellen und besonders unter

pathologischen Bedingungen die Funktion einzelner Tubulusgebiete (Etagen nach THOENES) unter Umständen gegenüber der Norm abgeändert sein kann. Dafür sprechen z.B. Ergebnisse von ROLLHÄUSER und Mitarbeitern, die zeigen, daß die Sekretion von Phenolrot (normalerweise im proximalen Tubulus ausgeschieden) in andere Abschnitte verlagert werden kann. Das Hauptergebnis der Flüssigkeitsbelastung ist die Feststellung, daß im Falle des durch energetische Insuffizienz bedingten Zelltodes ganz vorwiegend Cytolysen auftreten.

Somit läßt sich unsere Arbeitshypothese von der Bedeutung des jeweiligen Funktionszustandes der Tubuluszelle, ferner ihres aktuellen Flüssigkeitsgehaltes und die Bedeutung des ionalen Milieus für die Erscheinungsform der Nekrose als berechtigt und fundiert untermauern.

Auf unsere Versuche mit Esidrix und Phlorizin kann vorläufig nur kurz eingegangen werden. Sie sind noch nicht ausreichend für eine verbindliche Aussage zu unserer Hauptfragestellung und sollen später durch weitere Experimente ergänzt werden. Vorerst sehen wir gegenüber Nieren von Ratten, die vor einer temporären Ischaemie nicht besonders belastet waren, nur geringe Abweichungen dergestalt, daß im proximalen Tubulus etwas mehr Zellverdichtungen und Koagulationsnekrosen bemerkbar sind. Das könnte evtl. mit einer verminderten Natrium- und Wasserrückresorption in diesem Abschnitt in Einklang gebracht werden.

Nach Vorbehandlung der Tiere mit Vasopressin findet sich dagegen eine Zunahme von Zellaufhellungen und von Cytolysen, besonders im distalen Tubulus - ähnlich den Veränderungen nach hypertonischer NaCl-Lösung. In dieser letzten (Vasopressin-) Gruppe handelt es sich aber allein um die Wirkung des antidiuretischen Hormons, das zu vermehrter Rückresorption und zur Vergrößerung des intrazellulären Wasserraumes geführt hat. 12 Stunden nach der temporären Nierenischaemie hat sich der vorher allgemeine Epithelhydrops in den überlebenden Tubulusepithelien wieder weitgehend zurückgebildet. Wir sehen bei diesen Tieren sogar in der sog. oligurischen Phase eine relativ hohe Harnausscheidung. Als Ursache dafür

muß man vielleicht ein Nachlassen der Wirkung des Vasopressins, dessen letzte Gabe 14 Stunden zurückliegt, ansprechen. Auch diese Versuche werden z. Zt. überprüft und ausgebaut. Darüber wird von anderer Seite später berichtet werden.

V. ZUSAMMENFASSUNG

Die Untersuchungen beschäftigen sich mit der Frage, wie weit experimentell verursachte Änderungen des Funktions- und besonders des Belastungszustandes von Tubulusepithelien vor, während und nach einer temporären Nierenischaemie die gestaltlichen Erscheinungsformen (Koagulationsnekrose - Cytolyse) und die Menge postischaemischer Nekrosen beeinflussen können.

Als Versuchstiere dienten Albinoratten. Die Hauptergebnisse sind folgende:

- 1.) Schon alleiniges Dursten (ohne anschließende Nierenischaemie) bewirkt eine deutliche Verkleinerung der Tubuluszellen mit Verdichtung ihres Protoplasmas infolge allgemeiner Dehydrierung. Die Nierenarteriolen reagieren dabei mit starker girlandenartiger Faltung ihrer elastischen Membran und Engstellung des Lumens. Sie wirken "spastisch kontrahiert".
- 2.) Bei Dursttieren (bis zu 7 Tagen) führt eine temporäre Drosselung der Nierendurchblutung (Stielabklemmung) von 1 Stunde zu schweren Epithelalterationen und ebenso schweren Arteriolenschädigungen. Sie dokumentieren sich fast ausschließlich in Koagulationsnekrosen. Cytolysen sind sehr selten. Die allgemeine Nierenschädigung ist noch wesentlich ausgedehnter als z. B. bei reinen Ischaemie-Tieren, die nicht gedurstet hatten.
- 3.) Flüssigkeitsbelastungen (mit i. p. Gaben von isotonischer, hypotonischer und hypertotonischer NaCl-Lösung bei beliebiger Menge Leitungswasser zum Trinken) verursachen eine allgemeine Volumenzunahme der Tubulusepithelien, gesteigert bis zum Hydrops (funktionelle Hyperhydratation). Die Arterien und Arteriolen bleiben lichtmikroskopisch unauffällig.

4.) Aus einer vorübergehenden Nierenischaemie bei flüssigkeitsbelasteten Tieren resultieren fast ausschließlich Cytolysen. Koagulationsnekrosen sind jetzt ganz selten. Die allgemeine Nierenschädigung ist nicht so schwer wie bei den Dursttieren. Sie ist in dieser Gruppe noch am stärksten bei Gaben hypertonischer Lösungen. Als Hauptgrund für die geringere Schädigung sehen wir die viel geringere Gefäßaffektion (verglichen mit den Dursttieren) an.

5.) Vorbehandlungen mit hypertonischer NaCl-Lösung und mit Vasopressin zeigen außerdem, daß die stärksten Zelleinwässerungen in den Tubulusbezirken stattfinden, die schon physiologischerweise der Wasserrückresorption dienen.

6.) Sowohl bei allgemeiner Dehydrierung als auch bei allgemeiner Hyperhydrierung gibt es im Falle einer energetischen Zellinsuffizienz überstürzt ablaufende (= akuter Zelltod) und langsam erfolgende Epitheluntergänge (= protrahierter Zelltod). Die apikale und die basale Zellregion erweisen sich als besonders empfindliche Strukturen. Hier auftretende Veränderungen müssen oft schon als Indiz eines drohenden Zelltodes, zumindest eines drohenden "Partialtodes" gelten.

Insgesamt hat sich zeigen lassen, daß nicht in jedem Fall die typische postischaemische Läsion des Nierenepithels der Zellhydrops und - gegebenenfalls - die Cytolyse ist. Für die nähere Form der Nekrose ist nach unseren Ergebnissen der aktuelle Flüssigkeitsgehalt sowie die nähere ionale Beschaffenheit der Zelle selbst, aber auch die diesbezügliche Eigenart des extrazellulären Milieus von prägender Bedeutung.

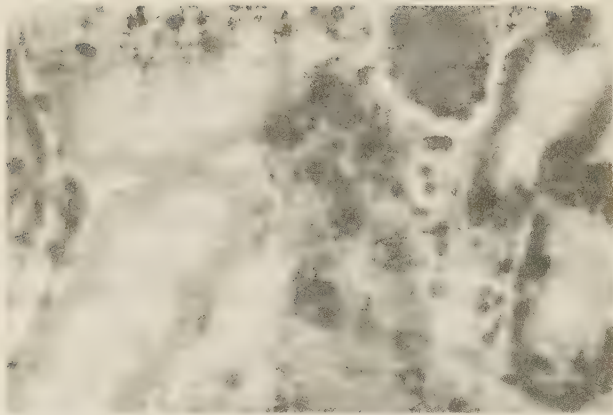


Abb. 1: Dursttier, Ratte 5 (5 ccm H_2O pro 24 Std., 72 Std. lang vor der Ischaemie). Überleben nach der Ischaemie 12 Std., Koag. Nekt. im Stratum labyrinthicum, z. T. noch Vacuolen im Cytoplasma erkennbar. Zwei Tubuli als kernlose homogene Schläuche dargestellt. Goldner, 600 x.

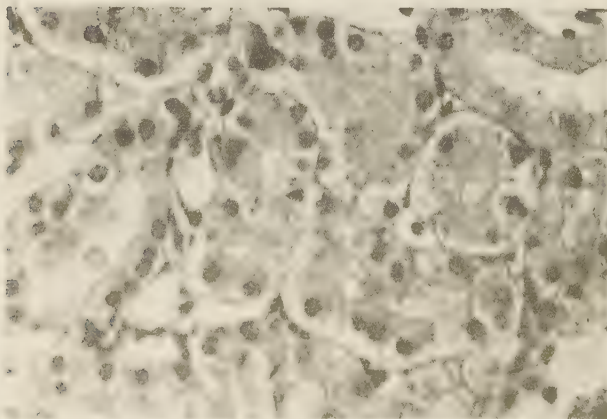


Abb. 2: Übersättigung mit phys. NaCl-Lösung (60 ccm innerhalb 12 Std.). Überleben nach der Ischaemie 8 Std. Vacuolige Zellveränderungen, z. T. Fehlen des Zellkerns, einige Cytolysen. HE, 600 x.

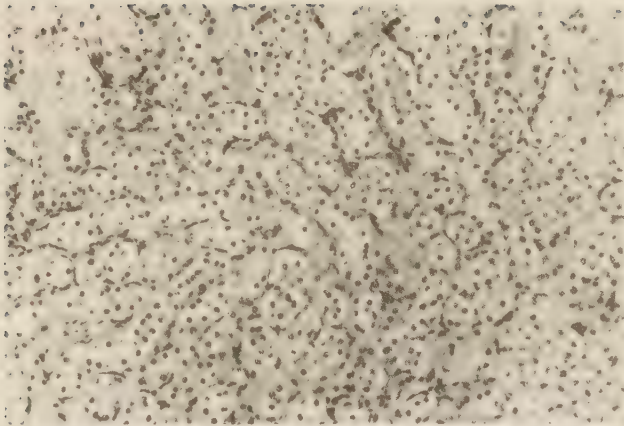


Abb. 3: Nach i.p. Injektion von 10 ccm 3,5 %-iger NaCl-Lösung pro 24 Std., insgesamt 3 Tage lang. Überleben nach der Ischaemie 5 Std. Starke hydropische Zellveränderung mit Cytolyen. HE, 710 x.

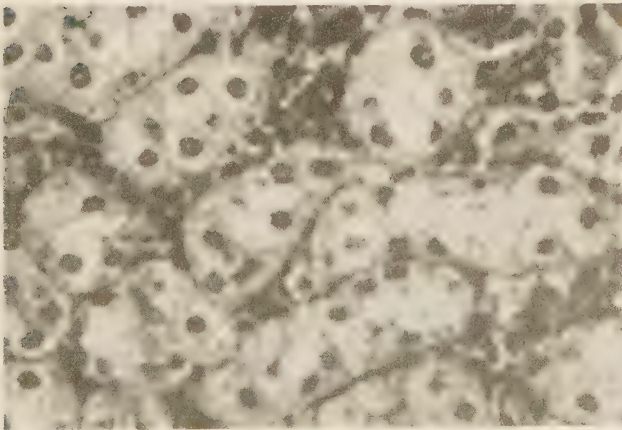


Abb. 4: Gaben von Vasopressin. Überleben nach der Ischaemie 6 Std. Zellauflockerung und Cytolysen in der Z. I. Goldner, 710 x.

Herrn Professor Dr. H. Cain möchte ich für die Überlassung des
Themas und für seine hilfreiche Unterstützung bei der Abfassung
dieser Arbeit meinen herzlichen Dank aussprechen.

Herrn Professor Dr. H.W. Altmann gilt mein ergebener Dank
für die Übernahme des Korreferates.

LITERATURVERZEICHNIS

- ALTMANN, H.W.: Allgemeine morphologische Pathologie des Cytoplasmas. Die Pathobiosen:
In: Handbuch der allgemeinen Pathologie,
Bd. II/1, S. 419-612. Berlin - Göttingen -
Heidelberg: Springer 1955
- Über Leberveränderungen bei allgemeinem
O₂-Mangel nach Unterdruckexperimenten an
Kätzchen.
Frankf. Ztschr. f. Path. 60, 1959 S. 376-488
- Das postoperative Nierenversagen als chirurgi-
sches Problem. Pathologische Anatomie.
Vortrag auf der Jahrestagung der Mittelrheini-
schen Chirurgen-Vereinigung am 6. und 7.X. 1961
in Würzburg.
Der Chirurg 34, 129 (1963)
- BACHMANN, K. D.: Über die Nierenfunktion bei Durst und Diurese.
Ärztl. Forsch. 4, 11577 (1950)
- BAUER, J.: Modellversuche zur Koagulationsnekrose.
Frankf. Z. Path. 57, 122 (1943)
- BUDDECKE, E.: Biochemie des Bindegewebes.
Angewandte Chemie. 72, 663-677 (1960)
- BURCK, H. -Ch.: Die Beziehungen zwischen intracellulärem osmo-
tischen Druck und cellulärem Wasserwechsel.
Klin. Wschr. 40, 15. Heft, 761-765 (1962)
- BURCK, H. -Ch.: Die Zellschwellung als Folge des passiven
Wasserwechsels.
Virchows Arch. path. Anat. 336, 326-341 (1963)
- CAIN, H.: Hemmung des Eintritts der Koagulationsnekrose
an Implantaten durch Oxalat und durch Ferment-
gifte.
Frankf. Z. Path. 58, 171-181 (1943)
- CAIN, H. und
K. H. ZOLNHOFER: Die Bedeutung von Zirkulationsregulationen für
die sog. hypochlorämische Nephrose.
Virchows Arch. path. Anat. 326, 191-215 (1954)

- CAIN, H.: Karyologische Befunde bei Regenerationsvorgängen in der Niere.
Verh. Dtsch. Ges. Path. 45. Tag., 174-178 (1961)
- CAIN, H.: Über vasculäre und tubuläre Strukturveränderungen bei vorübergehender experimenteller Nierenischaemie. II. Symposium d. Gesellschaft für Nephrologie vom 21-23. IX. 1962 in Bern.
Stuttgart: Georg Thieme-Verlag
- CAIN, H.: Histologische und histochemische Befunde bei hypoxydotischen Schäden des Herzmuskels.
Forum cardiologicum 5/1962
- CAIN, H. und
B. GERSTENKORN: Karyologische, karyometrische und histochemische Studien über Zelltod und Nekrose im Leberimplantat der Ratte.
Beitr. pathol. Anat. Bd. 126, Heft 3, 426-453 (1962)
- CAIN, H. und
H. PFOB: Über Mucopolysaccharide in der normalen Aorta und im Aortentransplantat des Hundes.
Virchows Archiv 335, 240-261 (1962)
- CAIN, H. und
St. FAZEKAS: Studien über die Folgen einer vorübergehenden experimentellen Nierenischaemie.
I. Die morphologischen Veränderungen des akuten Schadens und ihre funktionelle Deutung.
Virchows Arch. path. Anat. 336, 389-416 (1963)
- DIETRICH, H. J.: Histophysiologische Untersuchungen über die tubuläre Stoffausscheidung in der Rattenniere bei Uretherligatur.
Z. f. Zellforsch. 57, 583-596 (1962)
- EPPINGER, H.: Die Leberkrankheiten.
Allgemeine und spezielle Pathologie und Therapie der Leber.
J. Springer, Wien 1937
- EPPINGER, H.: Über Permeabilitätsänderungen im Kapillarbereiche.
Verh. dtsch. Ges. Kreisf. forsch. 11, 166 (1938)
- EPPINGER, H.: Die akuten Leberparenchymerkrankungen.
Veröff. Berl. Akad. ärztl. Fortbild. 6, 279 (1940)
- FAZEKAS, St.: Experimentell-histologische Untersuchungen zur Frage des akuten postischaemischen Nierenversagens.
Inaug. Diss. Würzburg 1962

- GLOGGENGIESSER, W.: Experimentell-morphologische und systematische Untersuchungen über die seröse Entzündung der Leber, nebst Beiträgen experimenteller Leberschädigungen durch Bakterien, Bakterientoxine und mechanisch-operative Eingriffe. Virchows Archiv 312, 64 (1944)
- GROLL, H.: Kernschwund und Protoplasmagerinnung bei der Koagulationsnekrose. Virchows Arch. path. Anat. 316, 384-419 (1949)
- HABELMANN, G.: Morphologische Noxinschäden. Zbl. ges. Chir. 71, 850 (1944)
- HELLER, L.: Grundlagen des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes. Melsunger Medizinisch-Pharmazeutische Mitteilungen Heft 95/96, S. 2053-2067
- JESCHKE, R.: noch nicht veröffentlicht.
- KABOTH, U.: Funktionelle und morphologische Untersuchungen an der ischaemisch geschädigten Rattenniere. Inaug. Diss. Würzburg 1962
- KABOTH, U.: Vergleichend funktionelle und morphologische Untersuchungen an der ischaemisch geschädigten Rattenniere. Z. ges. exp. Med. 138, 561-580 (1965)
- REUBI, F.: Nierenkrankheiten. In: Die akute Niereninsuffizienz nach Schock. S. 519-540
Bern und Stuttgart: Hans Huber Verlag 1960
- ROLLHÄUSER, H.: Histologische und cytologische Untersuchungen über den Mechanismus der tubulären Farbstoff-Ausscheidung in der Rattenniere. Z. Zellforsch. 46, 52-66 (1957)
- ROLLHÄUSER, H.: Untersuchungen über den örtlichen und zeitlichen Ablauf der Phenolrot-Ausscheidung in den Tubuli der unbeeinflussten Rattenniere. Z. Zellforsch. 51, 348-355 (1960)
- ROLLHÄUSER, H. und P. SANTAMARIA-ARNAIZ: Histophysiologische Untersuchungen über den Mechanismus der Schockwirkung auf die Durchblutung der Rattenniere. Z. Zellforsch. 55, 696-706 (1961)

- ROLLHÄUSER, H. und W. VOGELL: Die tubuläre Phenolrot-Ausscheidung und die Feinstrukturveränderungen der Glomerula bei der Rattenniere im traumatischen Schock. Z. Zellforsch. 52, 549-566 (1960)
- SCHLEIFER, D.: Histologische Untersuchungen über die Sekretionsleistung einzelner Nierentubuli nach mechanischer Abtrennung von ihren Glomerula. Z. Zellforsch. 57, 597-604 (1962)
- SCHWAB, M.: Zur Diagnose und Behandlung der Störungen des Wasser- und Elektrolytstoffwechsels. Melsunger Medizinisch-Pharmazeutische Mitteilungen, Heft 92, S. 1822-1834
- SIEGENTHALER, W.: Klinische Physiologie und Pathologie des Wasser- und Salzhaushaltes. In: Pathologie und Klinik in Einzeldarstellungen. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer Verlag 1951
- TERBRÜGGEN, A.: Über den Einfluß des Blutserums auf die Nekrobiose. Beitr. Path. Anat. 98, 264-284 (1936)
- THOENES, W.: Die Mikromorphologie des Nephron in ihrer Beziehung zur Funktion. Teil I, Funktionseinheit: Glomerulum, proximales und distales Konvolut. Klin. Wschr. 39, 504-518 (1961)
Teil II: Funktionseinheit: Henlesche Schleife - Sammelrohr. Klin. Wschr. 39, 827-839 (1961)
- THOENES, W.: Mikromorphologie des Nephron nach temporärer Ischaemie. V. International Congress for Electron Microscopy, Vol. II, Q 4-5
edited by Sydney S. Breese, Jr.
Academic Press 1962, New York and London.
- THOENES, W.: Mikromorphologie des Nephron nach temporärer Ischaemie. Zwanglose Abhandlungen aus dem Gebiet der normalen und pathologischen Anatomie. Hrsg.: W. Bargmann und W. Doerr, Heft 15, Stuttgart: Georg Thieme 1964

LEBENS LAUF

Ich wurde am 7. 11. 1935 in Yonkers, N.Y. als Sohn des Kaufmanns Charles S. Moebs und seiner Ehefrau Teta, geb. Teutsch, geboren.

Ich besuchte die Volksschule und Oberschule in Bronxville, N.Y. Danach studierte ich am Ursinus College, Collegeville Pa., wo ich mein Bachelor of Science Degree im Jahr 1957 im Hauptfach Psychologie erwarb. Nachdem ich ein Jahr berufstätig war, begann ich im Wintersemester 1958/59 das Studium der Medizin an der Universität Freiburg im Breisgau. Seit dem Sommersemester 1962 studierte ich an der Universität Würzburg, wo ich am 10. Juli 1964 das medizinische Staatsexamen bestand. Von August 1964 bis Mai 1965 arbeitete ich als Medizinalassistent beim Blutspendedienst des Bayerischen Roten Kreuzes, Würzburg; ab 1. Juli 1965 am Grasslands Hospital in Valhalla, N.Y., USA.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Charles S. Moebs

- ULLRICH, K. J., F. O. DRENKHAHN und K. JARAUSCH: Untersuchungen zum Problem der Harnkonzentrierung und -verdünnung. Pflüg. Arch. ges. Physiol. 261, 62-77 (1955)
- ULLRICH, K. J. und G. PEHLING: Aktiver Natriumtransport und Sauerstoffverbrauch in der äußeren Markzone der Niere. Pflüg. Arch. ges. Physiol. 267, 207-217 (1958)
- ZINCK, K. H.: Gestaltliche Leber-Nierenschädigungen und hepato-renale Insuffizienz nach Verbrennung. Ein Beitrag zur Frage des Verbrennungskollapses. Klin. Wschr. 1940, 78
- ZINCK, K. H.: Pathologische Anatomie der Verbrennung, zugleich ein Beitrag zur Frage der Blutgewebsschranke und zur Morphologie der Eiweißzerfallsvergiftung. Veröff. Konstit. - und Wehrpath. 10, 1940, H 4/5
- ZINCK, K. H.: Leberschaden und Stoffwechsel bei der toxischen Diphtherie. Z. Kinderheilk. 62, 782 (1941)

OFFSETDRUCK GUGEL
87 Würzburg, Burkarderstr.9
Tel. 599 791 (549 55)

OFFSETDRUCK GUGEL
87 Würzburg, Burkarderstr. 9
Tel. 599 791 (549 55)